BRUNO ARGÉMI
Interne des Hôpitaux

LES GLANDES ENDOCRINES CHEZ L'ENFANT POLYTRANSFUSÉ

(Etude de 19 observations)

- 1969 -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0013

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LES GLANDES ENDOCRINES CHEZ L'ENFANT POLYTRANSFUSÉ

(Etude de 19 observations)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

LE 1ER JUILLET 1969

PAR

BRUNO ARGÉMI
Né le 9 Octobre 1940 à MEOUNES-LES-MONTRIEUX (Var)
Interne des Hôpitaux
Attaché-Assistant de Sciences Fondamentales

pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse :

- M. le Professeur A. ORSINI — Président
- M. le Professeur J. VAGUE
- M. le Professeur R. BERNARD
- M. le Professeur R. SIMONIN
- M. le Professeur Agrégé J. COIGNET

— Assesseurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

DOYEN : H. GASTAUT

Doyen Honoraire : G. MORIN
Assesseurs : Ch. GREBUS, J. CHARPIN et R. DEPIEDS.
Attaché Principal, Chef des Services Administratifs : P. MOUCHET.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, De VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD, VIGNOLI, PIERI.

Professeurs titulaires de Chaires

Anatomie	MM. GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Virologie	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELISSIER
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et hydrologie	PASTOR
Chimie biologique	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique cardiologique et cardiologie expérimentale	JOUVE
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale	LAMY
Clinique Chirurgicale	LENA
Clinique Chirurgicale infantile et orthopédie	SALMON
Clinique de chirurgie thoracique	DOR
Clinique dermatologique	HADIDA
Clinique d'endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique médicale	SIMONIN
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale	MONGIN
Clinique médicale thérapeutique et des maladies du sang	OLMER
Clinique des maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	MONGES H.
Clinique médicale infantile	BERNARD R.
Clinique de neurologie	BOUDOURESQUES
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	SERMENT
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique pneumo-phtisiologique	CHARPIN
Clinique psychiatrique	SUTTER
Clinique rhumatologique	RECORDIER
Clinique stomatologique	LACHARD
Clinique urologique	DUCASSOU
Electroradiologie	LEGRE

Histologie et Embryologie	MM. PICARD
Histologie et Embryologie	STAHL
Hygiène et médecine sociale	SAUTET
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et médecine du travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	GRANJON
Pathologie interne	MOUREN
Pharmacie chimique et législation pharmaceutique .	CRISTAU
Pharmacie galénique et matière médicale	BERNARD P.
Pharmacologie pharmaceutique	MERCIER J.
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physique	DUBOULOZ
Physique médicale	ROUX
Thérapeutique	N...
Toxicologie	VIALA
Zoologie et Mocrobiologie	GREBUS

Professeurs titulaires à titre personnel

MM. BOURGEON René	Chirurgie
FARNARIER	Ophtalmologie
HOUEL	Chirurgie thoracique et chirurgie du coeur
IMBERT	Chirurgie générale
LAFFARGUE	Anatomie pathologique
ORSINI	Pédiatrie
PAYAN	Anatomie pathologique
SERAFINO	Chirurgie
TAMALET	Microbiologie
TISSIE	Oto-Rhino-Laryngologie
DEPIEDS	Immunologie
BOUYARD	Pharmacologie
TEMIME	Dermato-Vénéréologie

Professeurs sans Chaire

MM. DESANTI, GEVAUDAN, CORRIOL, BARET, JULLIEN, DALMAS, TOGA, CARCASSONNE M., DUMON, GASCARD, MURATORE, ZWIRN, GHIGLIONE.

Maîtres de conférences - agrégés

MM. ACHARD	MM. FRANCOIS	MM. PLASSE
ARDISSON	FOURNIER	PRIVAT
ARNOUX A.	GARCIN	RAYBAUD C.
BATTESTI	GAUTHIER	REYNAUD
BERNARD P.M.	GAYTE-SORBIER	RICHAUD
BIMAR	GERARD	RICHELME
BONNEAU	GIRAUD F.	ROLLAND
BOUYALA	GRIMAUD	SALAMON
BUISSON	GUERINEL	SARACCO
BUREAU	HUGUET	SARLES
CLAUSTRE	IMBERT Paul	SEDAN
CHEVROT	Mme JOUVE	SEITE
CODACCIONI	KAPHAN	SOULAYROL
COMBALBERT	LANZA Maurice	SPITALIER
COURBIER	LOUCHET	TARANGER
CREVAT	MONGIN	TATOSSIAN
DELMONT	MONTIES	VITRY
DOR	NICOLI	

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BREMOND
BRICOT
CARCASSONNE Y.
CASANOVA

MM. COIGNET
GARES
JEAN
MICHOTEY
MONGES André

MM. REBOUD
RUF
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
BOURRET
CHAUVIN
COMITI
DEVIN

MM. FIGARELLA
GAMBARELLI
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

A MES PARENTS

Ce travail vous est dédié.
Vous avez été, pendant des années difficiles, un exemple vivant de courage, de dévouement et d'honnêtetē. C'est à vous que je dois de pouvoir réaliser aujourd'hui mon rêve le plus cher.

A MA FEMME

Ton aide efficace, ta douceur et ta bonne humeur inaltérables, ont été des auxilliaires précieux qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

A MES ENFANTS

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ORSINI

C'est dans votre service que j'ai fait mes premiers choix d'Interne et mes premières armes en Pédiatrie.

Clinicien avant tout, vous m'avez initié à l'art difficile de soigner les enfants, et je tiens à vous exprimer mon respectueux attachement.

Vous m'avez fait le très grand honneur de me confier une exploration délicate chez des enfants qui vous sont chers. J'espère qu'après cette longue et pénible gestation, le travail que je vous présente aujourd'hui ne décevra pas la confiance que vous m'avez témoignée.

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAGUE

Exigeant avec vous-même autant qu'envers vos collaborateurs, vous avez su réunir autour de vous une équipe dynamique et unie à laquelle je suis heureux d'avoir appartenu.

Votre sens clinique et votre perspicacité, associés à des qualités profondément humaines, suscitent l'admiration de tous ceux qui ont eu la chance de travailler à vos côtés.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD

Au cours des quelques mois passés dans votre service, j'ai pu apprécier la précision de votre enseignement qui rend claires et facilement intelligibles les choses les plus complexes. Mais vous ne vous contentez jamais des solutions de facilité, et votre esprit, toujours insatisfait, recherche constamment les mécanismes intimes des faits apparemment les plus simples.

Vous m'avez permis de découvrir de nombreux domaines qui m'étaient encore inconnus. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SIMONIN

Lors de mon premier choix dans votre service, l'Endocrinologie ne me déplaisait pas ; lorsque je l'ai quittée, elle me passionnait.

Votre esprit curieux, votre enthousiasme, associés à un sens critique sévère, font de vous un patron avec lequel on aime aller de l'avant.

J'ai été particulièrement touché de l'amitié que vous avez bien voulu me témoigner en acceptant de me conseiller au cours de ce travail, et je suis heureux de pouvoir poursuivre avec vous une si fructueuse collaboration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR COIGNET

Votre goût pour l'enseignement, votre esprit brillant et méthodique, votre sens aigu de l'humour, m'ont permis de passer sous votre férule six mois aussi instructifs qu'agréables.

Vous avez accepté, avec une extrême gentillesse, de venir au secours de mes difficultés linguistiques.

Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

À MONSIEUR LE PROFESSEUR PIAZZA

Vous m'avez accueilli dans votre laboratoire
avec une bienveillance remarquable.

Les circonstances ne m'ont malheureusement pas
permis de mener à son terme le travail que
j'y avais entrepris. Bien que mon orientation
professionnelle m'éloigne désormais,
j'espère néanmoins pouvoir garder un contact
étroit avec votre équipe, et je vous prie
d'accepter l'expression de mon entière
dévotion.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur SALMON
Monsieur le Professeur DOR
Monsieur le Professeur LENA
Monsieur le Professeur GASCARD
Monsieur le Professeur LAMY

dont j'ai eu l'honneur d'être l'Externe

Monsieur le Professeur ORSINI
Monsieur le Professeur VAGUE
Monsieur le Professeur BERNARD
Monsieur le Professeur SIMONIN
Monsieur le Professeur COIGNET
Monsieur le Professeur FOURNIER

dont j'ai eu l'honneur d'être l'Interne

A MESSIEURS LES ADJOINTS DES SERVICES
DE PEDIATRIE ET D'ENDOCRINOLOGIE

Monsieur le Professeur Agrégé GIRAUD
Monsieur le Professeur Agrégé RAYBAUD
Monsieur le Professeur Agrégé CODACCIONI

C'est à votre enseignement quotidien
au chevet des malades que je dois
d'avoir pu approfondir deux domaines
aussi complexes de la médecine. Soyez
assurés de ma profonde reconnaissance

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR PINSARD
A MESSIEURS LES ASSISTANTS DES SERVICES
DE PEDIATRIE ET D'ENDOCRINOLOGIE

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail :

Monsieur le Professeur ROUX et Monsieur le Docteur PAULIN
Monsieur le Docteur Henri PERRIMOND
Monsieur le Docteur Henri PIERRON
Monsieur le Docteur Jean BOYER et
Mademoiselle le Docteur Josette LATRABE
Messieurs les Docteurs Philippe VAGUE et
Philippe JAQUET
Monsieur SANCHEZ pour l'analyse statistique
Le personnel du Laboratoire d'Hormonologie du
Professeur VAGUE et du Service des
radio-isotopes du Professeur ROUX
Mesdames les Surveillantes et Infirmières des
Services de Pédiatrie

C'est grâce à votre dévouement et à votre expérience, chacun dans son domaine, qu'ont pu être réalisées les différentes explorations. Ce travail est en grande partie le vôtre, et je tiens à vous y associer pleinement

A MES CHEFS D'ECURIE

Monsieur le Docteur Michel OLMER

Monsieur le Docteur Michel NOIRCLERC

Avec patience et autorité, vous m'avez préparé à l'Internat. Ces deux années de travail en commun ont créé les liens d'une amitié solide et durable.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Les surcharges ferriques secondaires aux hémopathies sont de connaissance beaucoup plus récente que l'hémochromatose idiopathique. Après la première description, par Yates et Talheimer en 1926 (339), d'une sidérose viscérale diffuse chez un malade soumis à des transfusions abondantes, c'est à Kark , en 1937, que l'on doit le terme d' "Hémochromatose secondaire". Depuis lors, les observations se sont multipliées, suscitant des interprétations souvent opposées de la part des auteurs qui se sont penchés sur ce nouveau syndrome : pour les uns, il s'agit d'une maladie semblable en tout point à l'hémochromatose idiopathique ; pour d'autres au contraire, l'absence de cirrhose hépatique dans la plupart des cas, et les différences topographiques dans la répartition du fer, en font une entité morbide différente.

En revanche, tous sont d'accord pour reconnaître la rareté des perturbations endocriniennes au cours des surcharges ferriques dues aux transfusions.

Cependant, plusieurs travaux font état de désordres divers touchant surtout la différenciation sexuelle et le métabolisme glucidique ; et Chaptal et coll. en 1963 (73), ont publié une observation avec des défaillances endocriniennes multiples. Il nous a paru alors intéressant d'entreprendre une exploration systématique des différentes glandes endocrines chez 19 enfants soumis depuis plusieurs années, dans les services de Pédiatrie marseillais, à une thérapeutique transfusionnelle systématique ; ces malades sont atteints d'anémies constitutionnelles et ont reçu une quantité de sang égale ou supérieure à 20 litres, ce qui représente un apport de fer de 10 g. au moins.

Cette exploration, réalisée avec des techniques de routine , est forcément incomplète et a pour seul but une appréciation générale de l'état fonctionnel des différentes glandes endocrines ; notre objet est d'essayer de répondre à deux questions:

- Existe-t-il, au cours des surcharges ferriques d'origine transfusionnelle, des perturbations endocriniennes , et revêtent-elles des caractères particuliers chez le sujet jeune ?

- Dans ce cas, sont-elles en rapport avec l'hypersidérose, ou bien répondent-elles à d'autres causes ?

Le plan de ce travail suit l'ordre logique du raisonnement qui nous a conduits à proposer une réponse à ces deux questions :

- Dans une première partie sont exposées l'histoire clinique de nos malades et les différentes techniques utilisées pour leur exploration.

- La deuxième partie est consacrée à l'étude analytique des investigations effectuées chez eux pour chacune des glandes endocrines, et à leur confrontation avec les données cliniques et anatomiques fournies par la littérature au cours des surcharges transfusionnelles.

- Dans la troisième partie, nous analysons les caractères des dysfonctions endocriniennes que l'on peut observer dans les autres syndromes de surcharge ferrique, afin de les comparer avec les sidéroses d'origine transfusionnelle.

- La dernière partie enfin, tente de réaliser une étude synthétique en appréciant les caractères et l'intensité de ces troubles, les liens qui les unissent et les différences qui les séparent, leur mécanisme et les possibilités thérapeutiques actuelles.

PREMIERE PARTIE

OBSERVATIONS ET TECHNIQUES UTILISEES

Tableau I : OBSERVATIONS

N°	Nom	Date de naissance	Age actuel	Quantité de sang reçue (litres)	Durée des transfusions	Desféral (début)	Pigmentation		Rate (en cm)		Foie (en cm)		Epreuves fonctionnelles hépatiques	P. B. F.
							Peau	Muqueuses	Débord	Hauteur Gd axe	Débord	Hauteur (L.A.M.)		
1	D'AN.. S	1.12.63	5ans1m	21,3	4ans 6m	-	0	0	0	5	5	13	N	0
2	D'AN.. A	25.11.61	7ans1m	43,5	6ans 7m	1967	0	0	9	18	4	10		0
3	LLE... C	23. 9.60	7ans2m	20	7 ans	1963	S +	0	0,5	8	6	10,5	P +	S+++ F+
4	D'AU.. J	29. 7.60	7ans3m	28,5	7 ans	1964	S +	0	4	13	5	13	P +	0
5	PAL.. JC	14.12.60	8ans	37,3	5ans 4m	1964	0	0	7	21	6,5	13	P +++	S+++ F 0 (1966)
6	GAM.. MJ	24. 4.60	8ans6m	39,5	7ans 9m	1966	0	0	Splénectomie Juin 1967		4	12	N (1967)	0
7	PIG... J	14.12.59	9ans	39,2	7ans 8m	1964	S +	0	12		2		P+(1967)	S+++ F 0 (1967)
8	SUE.. JC	10. 5.58	10ans6	43,2	9ans 3m	1964	S+++	0	Splénectomie en 1961		10	14	P++(1968)	0
9	D'AU.. L	28. 4.57	10ans6	56,9	10ans 1m	1967	S +	0	8	15	8,5	16,5		
10	SIN... G	24. 2.57	10ans10	24,5	9ans 8m	1964	S +	0	5	13	4	14	P+(1967)	

11	SAN... E	10.11.57	11ans	77,5	10ans	1964	S +	0	0	0	4	12	N	S+++ F+(1964) S++++ F (1967et 68)
12	MOL... F	8. 1.57	12ans1m	75	11ans 9m	1963	S+++	++	Splénectomie Juillet 1958		11	19	P +	S ++++ F+++ (1965)
13	SIN... M	29.12.54	13ans	29,4	11ans 4m	1964	S +	0	Splénectomie juin 1963		4	15	N(1967)	0
14	CIC..RM	22. 5.55	13ans8m	± 70	12ans 5m	1963	S +	0	Splénectomie en 1959		8	19	N(1967)	S++ (1959)
15	DAO.. G	26.11.54	14ans1m	26,7	8ans 11m	1964	S +	0	5		2		N(1966)	S++ FO(1964)
16	LOG.. A	26. 6.54	14ans6m	76,2	11ans 11 m	1964	S++	0	Splénectomie oct. 1962		6	17	P++	0
17	POR.. M	18..7.54	14ans7m	79,3	13ans6m	1963	S+++	++	Splénectomie sept. 1956		10		P+(1968)	0
18	ARR..R	28. 4.50	18ans9m	49,9	15ans 2m	1963	S++ en voie de ↘	0	Splénectomie avril 1965		10	15	P+(1967)	S+++ F. 0 (1957)
19	ARR.. S	28. 3.48	20ans10	63,2	18ans 7m	1963	S+++	++	Splénectomie Novembre1950		15	22	P+++(1967 & 1969)	S++++ F++ (1957)

LEGENDE : P.B.F : Ponction-biopsie du foie
L.A.M. : Ligne axillaire moyenne
N : Normal
P : Perturbé
S : Sidérose, aspect sidérotique
F : Fibrose
+ à ++++ : Degré d'intensité des manifestations.

Chapitre I

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 (Pr. Orsini - N° 14.956).-

D'AN... Salvatore, né le 1.12.63, Th
Thalassémie majeure.

. **Début clinique**

En Juillet 1964, à l'âge de 7 mois, à l'occasion d'un examen pour :

. Hypotrophie,
. Anorexie,
. Pâleur,
. Vomissements.

Le foie déborde alors légèrement le rebord costal ; il n'existe pas de splénomégalie.

. **Evolution**

Les transfusions sont très régulièrement poursuivies depuis cette date. On note une discrète augmentation de volume du foie et de la rate.

. **Développement somatique**

La croissance staturale, après une légère diminution à 2 ans, s'effectue normalement, mais le poids reste nettement insuffisant.

. **Etat actuel** (Janvier 1969)

. Taille normale, insuffisance pondérale nette,
. Téguments de coloration normale,
. Hépatomégalie marquée,
. Splénomégalie légère,
. Absence d'anomalie endocrinienne en dehors de troubles discrets de la glyco-régulation.

OBSERVATION N° 2 (Pr. Orsini - N° 13.299)

D'AN... Anna, née le 25.11.1961.
Thalassémie majeure

. Début clinique

En Mai 1962, à l'âge de 6 mois :
. Pâleur,
. Hypotrophie.
Début immédiat des transfusions.

. Evolution

L'enfant est suivie régulièrement depuis 1965 et reçoit en moyenne deux transfusions par mois. Son développement psychomoteur se poursuit de façon satisfaisante.

L'hépatosplénomégalie, très discrète au début, se développe progressivement, et la rate en particulier prend des proportions importantes.

On note, de plus, une augmentation régulière et nette des besoins transfusionnels :

. 6 litres en 1965,
. 8,8 litres en 1966,
. 9 litres en 1967,
. 12 litres en 1968.

En 1967, début du traitement par la Desferrioxamine.

. Développement somatique

La croissance staturale s'effectue de façon régulière. Le poids, insuffisant au début, rejoint progressivement la valeur normale pour la taille de l'enfant.

. Etat actuel (Janvier 1969)

. Taille normale ; retard pondéral discret,
. Coloration normale des téguments,
. Hépatosplénomégalie importante,
. Exploration endocrinienne normale.

OBSERVATION N° 3 (Pr. Coignet, N° 12.030)

LLE... Céline, née le 23/9/1960
Anémie de Blackfan-Diamond.

. Début clinique

En Octobre 1960, à l'âge de 1 mois :
- Pâleur intense avec anémie sévère, imposant le début immédiat des transfusions à l'Hôpital d'Oran.

. Evolution

Première hospitalisation dans le service en 1961 : une tentative de corticothérapie échoue et les transfusions sont poursuivies au rythme d'une tous les 2 ou 3 mois.

En 1963, on note une coloration gris sale des téguments. Le foie et la rate sont légèrement hypertrophiques. Début du traitement par la Desferrioxamine.

. Développement somatique

La taille de l'enfant a augmenté assez rapidement entre 1 an et 2 ans 1/2, puis, après un an de croissance normale, la courbe est devenue presque horizontale entre 3 ans 1/2 et 5 ans ; elle reprend ensuite une allure un peu plus rapide que la moyenne, qui a permis de rattraper une partie du retard.

La courbe pondérale, normale jusqu'à 2 ans 1/2 , est devenue ensuite très irrégulière, évoluant par paliers.

. Etat actuel (Novembre 1967)

. Teint gris sale des téguments,

. Retard statural important ; le poids est normal par rapport à la taille.

. Hépatomégalie modérée avec légère perturbation des épreuves fonctionnelles. La ponction-biopsie hépatique montre une surcharge ferrique très importante, intéressant aussi bien les hépatocytes que les cellules de Kupffer, mais prédominant au niveau des espaces portes où se développe un début de sclérose.

. Rate légèrement palpable,

. Exploration endocrinienne normale.

OBSERVATION N° 4 (Pr. Coignet - N° 12.020)

D'AU... Joseph, né le 29.7.1960.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Novembre 1960, à l'âge de 3 mois :

. Pâleur avec hépatosplénomégalie.

. Notion de tare familiale, son frère étant suivi pour la même affection.

. Evolution

L'enfant est transfusé régulièrement depuis le début de sa maladie.

Une tentative de traitement par la Delta-cortisone, de Novembre 1960 à Mai 1961, n'entraîne aucune amélioration.

En Juin 1964, début du traitement par Desferrioxamine. Le foie et la rate débordent alors de 6 cm le rebord costal.

. Développement somatique

La croissance s'effectue de façon régulière depuis le début ; la courbe pondérale est également normale, mais le poids reste un peu insuffisant par rapport à la taille.

. Etat actuel (Octobre 1967)

. Légère teinte grise des téguments, prédominant aux avant-bras et aux jambes.
. Taille normale ; insuffisance pondérale modérée.
. Hépatosplénomégalie peu importante, avec perturbations discrètes des épreuves fonctionnelles hépatiques.

L'exploration endocrinienne montre des troubles légers mais nets du métabolisme glucidique.

OBSERVATION N° 5 (Pr. Orsini - N° 12.474)

PAL... Jean Claude, né le 14.12.1960.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Août 1963, à l'âge de 2 ans 8 mois :

. Hypotrophie et mauvais état général depuis l'âge de 6 mois.
. Pâleur,
. Splénomégalie légère.

Début des transfusions.

. Evolution

En Octobre 1964, début du traitement par Desferrioxamine.

En Octobre 1966, la ponction-biopsie hépatique montre une surcharge hémosidérinique importante et diffuse des hépatocytes, et, à un moindre degré, des cellules de Kupffer. On n'observe pas de fibrose.

En Novembre 1966, sub-luxation traumatique du rachis cervical, réduite par une extension continue durant 3 semaines.

En Décembre 1967, l'exploration par le 51 Cr en auto-transfusion montre un raccourcissement de la demi-vie apparente des hématies ; les comptages externes mettent en évidence une séquestration nette mais non majeure au niveau de la rate qui est très volumineuse, descendant jusque dans la fosse iliaque gauche et dépassant la ligne ombilicale.

En Décembre 1968, primo-infection tuberculeuse avec abcès froid de la fesse. Pas de modification des besoins transfusionnels.

. Développement somatique

La croissance, normale au début, présente un net fléchissement entre 4 et 5 ans, puis s'accélère entre 5 et 8 ans.

La courbe pondérale reste régulièrement ascendante au cours des années : le déficit noté au début s'est rapidement corrigé.

. Etat actuel (Décembre 1968).

. Taille et poids normaux,
. Absence de pigmentation cutanée,
. Le foie est modérément augmenté de volume, mais les épreuves fonctionnelles sont nettement perturbées.
. Enorme rate, d'allure tumorale, occupant toute la moitié gauche de l'abdomen.
. L'exploration endocrinienne montre des anomalies du métabolisme glucidique.

OBSERVATION N° 6 (Pr. Coignet - N° 12.255).

GAM... Marie-José, née le 24.4.1960.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Janvier 1961, à l'âge de 9 mois :

. Vomissements,
. Inappétence,
. Amaigrissement,
. Pâleur,
. Hépatosplénomégalie.

Début immédiat des transfusions, qui sont régulièrement poursuivies depuis lors.

. Evolution

Le foie et la rate augmentent progressivement de volume.

En 1964, la splénomégalie est importante, son grand axe mesurant 16 cm. Mais les besoins transfusionnels restent modérés : tous les 2 ou 3 mois.

En 1965, un essai de corticothérapie se solde par un échec.

En 1966, l'exploration isotopique à l'aide du 59 Fe et du 51 Cr montre, outre les anomalies caractéristiques de la maladie de Cooley, une séquestration splénique modérée des hématies.

Mais, vers la fin 1966 et durant le premier semestre 1967, la déglobulisation s'accélère nettement, l'intervalle entre deux transfusions devenant souvent inférieur à un mois. L'état clinique reste par ailleurs satisfaisant, mais la rate est énorme, pseudo-tumorale : son grand axe

mesure 20 cm. La splénectomie est alors décidée et effectuée sans incident en Juin 1967 ; l'examen histologique montre une sidérose importante.

. Développement somatique

La croissance staturale et pondérale de l'enfant a toujours été absolument normale, taille et poids restant constamment un peu au-dessus de la moyenne. La splénectomie n'a été suivie d'aucune modification de la vitesse de croissance.

. Etat actuel (Octobre 1968)

. Taille et poids normaux,
. Téguments de coloration normale,
. Diminution nette des besoins transfusionnels : l'enfant n'a reçu que 3,5 litres de sang (sous forme d'hématies déplasmatisées) en un an et 5 mois.
. L'hépatomégalie n'a augmenté que d'1 cm depuis l'intervention.
. L'exploration endocrinienne, dont une partie avait été effectuée avant la splénectomie et l'autre après, n'a pas montré d'anomalie majeure : on note seulement une mauvaise réponse à la Métopirone.

OBSERVATION N° 7 (Pr. Orsini - N° 8.529).

PIG... Jeanine, née le 14.12.1959.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Avril 1961, à l'âge de 16 mois :

. Anémie importante avec érythroblastose sanguine.
. Splénomégalie.

La thérapeutique transfusionnelle est aussitôt entreprise et régulièrement poursuivie.

. Evolution

On assiste, au cours des années suivantes, à une augmentation légère du volume du foie alors que la splénomégalie se développe plus rapidement.

En 1964, l'exploration isotopique par le 51 Cr montre une nette séquestration splénique.

Début du traitement par la Desferrioxamine.

En 1966, la rate atteint la ligne ombilicale ; le foie reste peu augmenté. La ponction-biopsie hépatique faite en Juin 1966, montre une surcharge hémosidérinique d'intensité moyenne au niveau des hépatocytes, avec légère participation kupfférienne. Il n'y a pas de fibrose.

On note enfin, à la même époque, une légère teinte grisâtre des téguments.

En Novembre 1967, une nouvelle ponction-biopsie du foie montre l'augmentation nette de la surcharge martiale, qui atteint tous les hépatocytes et les cellules de Kupffer. Il n'existe toujours pas de fibrose mais une infiltration portale par des éléments mononucléés. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont discrètement perturbées.

. Développement somatique

La croissance s'est effectuée de façon régulière, la taille se maintenant toujours un peu au-dessus de la moyenne, mais avec un écart non pathologique qui s'est d'ailleurs en partie corrigé depuis l'âge de 6 ans.

La courbe pondérale, après un fléchissement entre 3 et 4 ans, est devenue normale par la suite.

. Etat actuel - (Décembre 1968)

. Taille et poids normaux.
. Teint légèrement gris au niveau des membres,
. Splénomégalie importante,
. Hépatomégalie discrète.
. L'exploration endocrinienne montre une réponse insuffisante à la Métopirone.

OBSERVATION N° 8 (Pr. Bernard - N° 223).

SUE...Jean Claude, né le 10.5.1958.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Août 1959, à l'âge de 15 mois :

. Pâleur intense avec subictère,
. Splénomégalie.

. Evolution

Les transfusions sont très régulières. Dans les deux premières années, on assiste à une augmentation progressive de volume du foie et surtout de la rate qui, en Novembre 1960, atteint l'ombilic et la fosse iliaque gauche, alors que le rythme des transfusions s'accélère.

L'enfant subit alors une splénectomie en Janvier 1961. Deux mois après, méningite suppurée qui guérit sans séquelles.

La splénectomie est suivie d'une amélioration nette, et d'un espacement des transfusions, mais ce mieux ne dure qu'un an et demi.

En 1964, l'enfant reçoit une transfusion tous les 3 mois. Début du traitement par Desferrioxamine.

En 1967, apparaît une teinte légèrement grise des téguments.

. Développement somatique

La croissance, un peu lente avant 3 ans, a reçu une nette impulsion dans les suites de la splénectomie, et, à 5 ans, la taille était légèrement supérieure à la moyenne. A partir de 5 ans, la vitesse de croissance s'est nettement ralentie.

La courbe pondérale, qui avait tendance à s'infléchir avant la splénectomie, a repris depuis un aspect tout à fait normal.

. Etat actuel (Décembre 1968)

. La taille, nettement au-dessous de la moyenne, reste cependant dans les limites normales ;

. Le poids est normal ;

. Teinte ardoisée diffuse des téguments, plus accentuée au niveau des régions découvertes, des plis de flexion, et de la cicatrice de splénectomie.

. Hépatomégalie importante avec perturbations nettes des épreuves fonctionnelles.

. L'exploration endocrinienne est normale ; ostéoporose légère diffuse.

OBSERVATION N° 9 (Pr Coignet - N° 11.943).

D'AU... Louis, né le 28.4.1957.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Octobre 1957, à l'âge de 5 mois :

- Syndrome douloureux abdominal avec vomissements et subictère : ce dernier existait depuis la naissance.

Les transfusions font disparaître tous les troubles.

. Evolution

Appendicectomie en 1960, sans incident.

Augmentation progressive de volume du foie et surtout de la rate dont le grand axe mesure 17 cm en 1965. On note alors une légère coloration bronzée des paumes des mains.

Début du traitement par Desferrioxamine en 1967.

. Développement somatique

La croissance est nettement ralentie jusqu'à 5 ans, puis après une légère accélération entre 5 et 6 ans, redevient nettement inférieure à la normale.

La courbe pondérale, régulière jusqu'à 5 ans, devient beaucoup plus capricieuse ensuite, mais le poids se maintient dans les limites normales.

. Etat actuel (Octobre 1967)

. Taille nettement insuffisante. Poids un peu excessif par rapport à la taille.

. Coloration gris sale des téguments, surtout nette aux avant-bras et aux jambes.

. Hépatosplénomégalie importante.

. Exploration endocrinienne normale.

OBSERVATION N° 10 (Pr. Orsini - N° 1.795).

SIN... Gisèle, née le 24.2.1957.
Anémie hémolytique constitutionnelle de nature indéterminée.

. Début clinique

En Mai 1958, à l'âge de 1 an et 2 mois :

. Anémie ,
. Splénomégalie.

Les différentes investigations font poser le diagnostic d'anémie hémolytique constitutionnelle, mais ne permettent pas d'en définir l'étiologie.

. Evolution

L'enfant est transfusée régulièrement depuis la découverte de sa maladie ; les besoins sont nettement inférieurs à ceux de la Thalassémie majeure : tous les 2 ou 3 mois seulement.

Aucun incident particulier en dehors des différentes maladies de l'enfance qui ont eu une évolution normale.

En 1964, la rate modérément hypertrophique, déborde de 2 cm. le rebord costal ; les besoins transfusionnels ne se sont pas modifiés. L'exploration par le 51 Cr montre une diminution de la durée de vie des hématies, avec séquestration splénique nette.

Début du traitement par la Desferrioxamine.

. Développement somatique

La croissance s'effectue de façon très régulière, la taille oscillant toujours autour de la valeur moyenne. Depuis l'âge de 9 ans, on note une accélération nette de la vitesse de croissance.

La courbe pondérale, elle, a effectué une brusque poussée entre 2 et 4 ans, puis s'est légèrement infléchie, se dissociant quelque peu de la taille.

. Etat actuel (Décembre 1967)

. Taille normale ; retard pondéral net.
. Coloration légèrement grisâtre des téguments.
. Hépatosplénomégalie modérée.

. Légères perturbations des épreuves fonctionnelles hépatiques.
. L'exploration endocrinienne montre un trouble net des métabolismes glucidique et phospho-calcique.

N.B.- Depuis notre dernier examen est apparue une gonadotrophinurie entre 5 et 25 U.S/24 h.

OBSERVATION N° 11 (Pr. Orsini - N° 4.696).

SAN... Evelyne, née le 10.11.1957.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Novembre 1968, à l'âge de 1 an :

. Pâleur et subictère,
. Splénomégalie.

. Evolution

L'enfant est transfusée avec une grande régularité depuis le début de sa maladie.

Le foie augmente progressivement de volume, alors que la splénomégalie reste modérée ; il déborde de 5 cm sur la ligne mamelonnaire, en 1964. A cette époque apparaît une légère pigmentation des téguments avec présence de dépôts hémosidériniques à la biopsie cutanée. Au même moment, la ponction-biopsie hépatique met en évidence une surcharge ferrique importante, prédominant au niveau des hépatocytes ; on note une fibrose parcellaire très discrète. Début du traitement par la Desferrioxamine.

En Février 1966, une nouvelle ponction-biopsie du foie montre l'accroissement très net de la surcharge pigmentaire. Celle-ci est massive sur un nouveau contrôle en 1968.

En 1967, l'exploration par le 59 Fe et le 51 Cr montre les anomalies caractéristiques de la maladie de Cooley, et surtout une captation splénique normale des hématies.

. Développement somatique

La taille, légèrement au-dessus de la moyenne au début de l'affection, s'y est maintenue, avec une courbe de croissance parfaitement régulière mais qui s'est sensiblement ralentie depuis l'âge de 8 ans.

Le poids a augmenté assez rapidement au début, puis sa courbe est devenue normale.

. Etat actuel (Novembre 1968).

. Taille normale. Léger excès pondéral par rapport à la taille.
. Teint gris sale discret.
. Hépatomégalie modérée avec légères perturbations des épreuves fonctionnelles.

. La rate est percutable mais non palpable.

. L'exploration endocrinienne montre des anomalies du métabolisme glucidique et une réaction insuffisante à la Métopirone.

OBSERVATION N° 12 (Pr. Orsini, N° 2.178 - Pr. Bernard, N° 545)

MOL... François, né le 8.1.1957.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Avril 1957, à l'âge de 3 mois :

. Vomissements,
. Pâleur,
. Amaigrissement,
. Hépatosplénomégalie modérée.

. Evolution

Les transfusions, aussitôt entreprises, sont poursuivies au rythme d'une par mois en moyenne.

En Octobre 1957, 6 mois après le début du traitement, apparaît déjà une coloration grisâtre des téguments.

En 1958, la persistance d'une hypotrophie nette et l'importance des besoins transfusionnels font décider la splénectomie : l'état général s'améliore nettement, mais le rythme des transfusions n'est pas modifié de façon sensible.

En 1963, la déglobulisation s'accentue nécessitant des transfusions rapprochées. Début de la thérapeutique par Desferrioxamine. Le foie est déjà énorme, de consistance dure, le lobe droit dépasse l'ombilic. La ponction-biopsie hépatique montre une véritable hémochromatose en voie de constitution. La pigmentation cutanée est intense : elle s'est accentuée régulièrement depuis 1957.

En 1965, on institue un traitement par Chloraminophène dans le but de réduire le rythme des transfusions. Cette tentative échoue.

. Développement somatique

Taille très insuffisante à l'âge de 3 ans. Malgré ce décalage, la vitesse de croissance est sensiblement normale entre 3 et 5 ans, puis elle diminue nettement jusqu'à 8 ans, et, après un dernier sursaut entre 8 et 9 ans, elle devient très lente : l'enfant n'a grandi, en 2 ans 1/2, que de 5 cm au lieu de 12.

La courbe pondérale, par contre, en dehors d'une cassure entre 3 ans et 3 ans 1/2, s'est montrée régulière : et si le poids reste toujours nettement au-dessous de la valeur moyenne pour l'âge, il est en réalité constamment excessif pour la taille de l'enfant. La courbe montre la même stagnation que celle de la taille entre 9 ans 1/2 et 12 ans.

. Etat actuel (Novembre 1968)

. Il existe un véritable nanisme, harmonieux. Le poids est excessif par rapport à la taille.

. Aspect général d'un enfant de 8 ans.

. Pigmentation gris ardoisé très intense des téguments, prédominant aux membres ; elle est également nette au niveau de la muqueuse buccale. La peau est sèche, les cheveux très fins et cassants.

. Hépatomégalie monstrueuse, occupant pratiquement tout l'abdomen ; la surface du foie est lisse, sa consistance est d'une dureté pierreuse. Les épreuves fonctionnelles sont modérément perturbées , mais il faut noter une hypergammaglobulinémie à 30 %, qui, malgré la protidémie normale, laisse soupçonner une évolutivé des lésions hépatiques.

. Exploration endocrinienne :

Les organes génitaux sont infantiles avec une hypotrophie testiculaire nette.

Hypoparathyroïdie sans manifestations tétaniques mais avec signes de Chvostek et de Trousseau.

OBSERVATION N° 13 (Pr. Orsini N° 1.026).

SIN... Michèle, née le 29.12.1954
Anémie hémolytique constitutionnelle de nature indéterminée .

. Début clinique

En Août 1956, à l'âge de 1 an 8 mois :

. Purpura,
. Subictère,
. Anémie,
. Splénomégalie.

. Evolution

L'enfant reçoit en moyenne une transfusion tous les 2 ou 3 mois.

Au cours des années suivantes, on ne remarque pas d'incident notable. Augmentation régulière du volume du foie et de la rate.

En Mars 1963, crise de tachycardie paroxystique sans lendemain. La même année, l'exploration par le 51 Cr montre un léger raccourcissement de la durée de vie des hématies et une séquestration splénique nette : la splénectomie est alors décidée ; l'examen histologique de la rate montre une sclérose importante avec nodules de Gandi -Gamma. Mais les besoins transfusionnels ne sont pratiquement pas modifiés.

En Septembre 1964, début du traitement par la Desferrioxamine.

En 1965, méningite lymphocytaire qui guérit sans séquelles.

. Développement somatique

La vitesse de croissance est normale jusqu'à 4 ans 1/2 , puis diminue modérément tout en restant parfaitement régulière, pour aboutir à une taille légèrement inférieure à la valeur moyenne. Poussée nette entre 12 et 13 ans.

La courbe pondérale, normale jusqu'à l'âge de 8 ans, marque depuis lors un net fléchissement, tout en restant également régulière.

. Etat actuel (Décembre 1967)

. Taille normale, poids un peu insuffisant.
. Teint légèrement grisâtre.
. Hépatomégalie modérée. Les épreuves fonctionnelles sont normales.
. L'exploration endocrinienne montre seulement de légers troubles du métabolisme phospho -calcique avec déminéralisation diffuse du squelette.

N.B. - Depuis cette époque, l'enfant a présenté un début de développement mammaire avec positivité des GTU entre 5 et 25 U.S. , qui signent une amorce de la puberté.

OBSERVATION N° 14 (Pr. Orsini - N° 15.430).

CIC... Rose-Marie, née le 22.5.1955.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Septembre 1956 à l'âge de 15 mois, à Gênes :

. Pâleur,
. Hypotrophie.

L'enfant est transfusée régulièrement pendant 1 an 1/2 dans sa ville natale.

. Evolution

A partir de Janvier 1958, elle est suivie à l'Hôpital Lenval à Nice, par le Docteur Manassero.

En 1959, devant l'accélération importante du rythme des transfusions, avec splénomégalie nette, la splénectomie est décidée. Une biopsie hépatique effectuée lors de l'intervention montre un aspect d'hémosidérose massive, mais l'architecture de la glande est respectée.

Dans les suites de l'intervention, l'état général est très amélioré, le rythme des transfusions s'espace.

Un épisode de R.A.A. est traité par corticothérapie en 1961 sans aucune modification des besoins transfusionnels.

En 1963, les téguments sont grisâtres, les épreuves fonctionnelles

hépatiques légèrement perturbées. Le traitement par la Desferrioxamine est alors institué.

En 1964, après une stabilisation de 5 ans, les crises de déglobulisation réapparaissent, nécessitant des transfusions toutes les 3 semaines ; la corticothérapie échoue.

L'enfant est alors adressée en 1965 dans le Service du Pr.Orsini. L'exploration par le 51 Cr montre un raccourcissement important de la demi-vie des hématies en auto et en iso-transfusion, pouvant évoquer une iso-immunisation acquise bien que les investigations immunologiques aient été négatives. On décide une tentative de traitement par Chloraminophène : celui-ci est poursuivi de Juillet à Novembre 1965, sans aucun résultat.

Aucun incident depuis lors. La coloration des téguments diminue sous Desferrioxamine, mais l'hépatomégalie augmente régulièrement.

. Développement somatique

La taille est nettement inférieure à la normale dès le plus jeune âge ; la vitesse de croissance, très lente entre 4 et 5 ans, devient normale après la splénectomie, mais se ralentit de nouveau à partir de 8 ans. Depuis 2 ans, ce retard statural s'est encore accentué.

La courbe de poids par contre, s'est montrée constamment ascendante et présente un aspect assez régulier.

. Etat actuel (Février 1969)

. Nanisme harmonieux, avec excès de poids par rapport à la taille. Aspect d'une enfant de 10 ans.

. Coloration grisâtre des téguments, légère au niveau des régions découvertes, absente ailleurs. Pas d'autre anomalie de la peau ni des phanères.

. Hépatomégalie considérable, dure : le foie descend jusque dans la fosse iliaque droite, et son lobe droit dépasse la ligne ombilicale. Les épreuves fonctionnelles, par contre, sont sensiblement normales.

L'exploration endocrinienne montre :

. Un infantilisme,
. Une hypoparathyroïdie nette sans aucune manifestation clinique,
. De légères anomalies de la glyco-régulation.

N.B. L'exploration thyroïdienne par l' ^{132}I effectuée récemment (Mai 1969) montre une fixation normale :

1e heure : 6 %
3e heure : 20 %
5e heure : 26 %

OBSERVATION N° 15 (Pr. Orsini - N° 7.779).

DAO... Georgette, née le 26.11.1954
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Septembre 1960, à l'âge de 5 ans et 10 mois :

. Asthénie,
. Inappétence,
. Toux,
. Sueurs nocturnes,
. Hépatosplénomégalie discrète.

. Evolution

Les besoins transfusionnels ont toujours été modérés. Augmentation progressive de l'hépatosplénomégalie.

En 1964, la ponction-biopsie hépatique montre une surcharge hémosidérinique de moyenne intensité, intéressant surtout les hépatocytes mais aussi, à un moindre degré, les cellules de Kupffer. Il n'y a pas de fibrose.

Le traitement par la Desferrioxamine est entrepris la même année.

. Développement somatique

Le léger retard de développement constaté au début de la maladie, persiste sans s'aggraver au cours de l'évolution. La croissance staturale et pondérale s'effectue régulièrement.

. Etat actuel (Décembre 1968).

. Retard statural discret. Poids normal par rapport à la taille.
. Teint légèrement grisâtre.
. Hépatosplénomégalie modérée : épreuves fonctionnelles hépatiques normales.
. Exploration endocrinienne : en dehors d'un infantilisme sexuel, on note des troubles discrets du métabolisme glucidique.

OBSERVATION N° 16 (Pr. Orsini - N° 1.735)

LOG... Alfio, né le 26.5.1954.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Janvier 1957, à l'âge de 2 ans 7 mois :

. Pâleur depuis la naissance.
. Episodes fébriles avec subictère depuis I an.
. Splénomégalie légère.

. Evolution

En 1957, hépatite d'origine probablement transfusionnelle, traitée sans incident par de l'hydrocortisone.

En 1959, apparaît une pigmentation cutanée qui s'accentue rapidement.

Entre 1960 et 1962, la rate augmente nettement de volume, débordant la ligne médiane, en même temps que s'accélère le rythme des transfusions ; on remarque par ailleurs, une pigmentation importante des téguments. La splénectomie est alors décidée en Octobre 1962. Dans les suites immédiates, les besoins transfusionnels diminuent légèrement (tous les 2 mois environ), mais cette amélioration est transitoire.

En 1964, l'enfant est transfusé tous les mois. Hépatomégalie importante. La ponction-biopsie hépatique ne peut être étudiée en raison d'un déficit persistant du complexe prothrombinique. Début du traitement par la Desferrioxamine.

En Mars 1967, péricardite sans gravité n'ayant pas nécessité de traitement corticoïde.

. Développement somatique

La croissance s'effectue rapidement jusqu'à 5 ans 1/2, puis on constate un ralentissement net jusqu'à l'âge de 8 ans, qui correspond au développement de la splénomégalie et à l'aggravation de l'anémie. Après la splénectomie, la vitesse de croissance subit une accélération pendant la première année, puis se maintient à une valeur normale.

La courbe pondérale suit une évolution tout à fait parallèle à celle de la taille, avec des modifications un peu moins accentuées.

. Etat actuel (Décembre 1968)

. La taille est normale : elle se situe, depuis l'âge de 9 ans, un peu au-dessus de la moyenne. Le poids est satisfaisant.

. Pigmentation ardoisée des téguments, diffuse, mais prédominant au niveau des régions découvertes.

. Hépatomégalie importante avec légères perturbations des épreuves fonctionnelles portant surtout sur le complexe prothrombinique.

. L'exploration endocrinienne montre un infantilisme sexuel avec hypotrophie testiculaire importante, une tendance à l'hypocalcémie et à l'hyperphosphorémie.

OBSERVATION N° 17 (Pr. Orsini - N° 52).

POR... Marc, né le 18.7.1954.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Juillet 1955, à l'âge de I an :

. Troubles digestifs chroniques

. Hépatosplénomégalie.

. Evolution

En Septembre 1956, la reproduction rapide de l'anémie malgré des transfusions abondantes fait poser l'indication d'une splénectomie : l'amélioration est nette mais transitoire : l'enfant passe 5 mois sans transfusion, puis en 1957, il revient tous les 2 ou 3 mois.

A partir de 1958, les transfusions sont de nouveau mensuelles.

En 1960, apparaît une pigmentation grisâtre de la peau. Le foie déborde alors de 6 cm et il est sensible à la palpation.

En 1963, surviennent à deux reprises des crises de tachycardie paroxystique ; l'E.C.G. ne montre pas d'altération remarquable en dehors d'extra-systoles ; le cœur apparaît un peu gros sur les radiographies. Par ailleurs, la pigmentation cutanée s'est accentuée : elle est franchement grise. Début du traitement par la Desferrioxamine.

En 1964, légère glycosurie, transitoire.

En 1965, nouvel épisode de glycosurie ; la glycémie à jeûn est normale : 70 mg/ 100 ml.

En 1966, péricardite aiguë sévère traitée par tonicardiaques, diurétiques et Delta-cortisone (2 mg/kg) : les signes cliniques et électriques s'amendent rapidement, mais un diabète avec cétose fait son apparition : il est aisément équilibré par de l'insuline ordinaire (12 u/jour). Parallèlement, on diminue la corticothérapie et le relais est pris par l'Oxyphenbutazone. On associe alors une cure de Desferrioxamine.

Le diabète s'améliore, mais, devant la reprise des signes inflammatoires, la Desferrioxamine est arrêtée, alors que le traitement anti-inflammatoire est poursuivi sans modification.

Le traitement insulinique est continué en Décembre 1966 et Janvier 1967, puis progressivement arrêté. L'enfant n'a plus présenté de glycosurie.

. Développement somatique

Depuis l'âge de 3 ans, après la splénectomie, jusqu'à 7 ans, la vitesse de croissance est tout à fait normale, la taille restant très légèrement au-dessous de la moyenne ; la courbe s'infléchit ensuite entre 7 et 9 ans ; ce ralentissement s'accentue encore à partir de 9 ans et, depuis, la vitesse de croissance est nettement insuffisante.

La courbe pondérale présente également un ralentissement entre 7 ans et 8 ans 1/2, puis reprend un aspect normal.

. Etat actuel (Février 1969).

. Retard statural ; poids normal par rapport à la taille.

. Pigmentation marquée des téguments, de teinte ardoisée, prédominant au niveau des régions découvertes et des plis de flexion. Il existe également une pigmentation nette de la muqueuse buccale.

. Le foie déborde largement le rebord costal ; les épreuves fonctionnelles sont légèrement perturbées.

. Exploration endocrinienne :

- Aspect infantile, sans aucune ébauche de puberté ; hypotrophie testiculaire marquée.
- Absence de diabète clinique, mais l'hyperglycémie provoquée est très perturbée : il faut noter cependant une

amélioration nette des épreuves successives. Diminution marquée de la sécrétion insulinique.
- Ostéoporose importante ayant entraîné une fracture pathologique. Tendance à l'hypocalcémie et à l'hyperphosphorémie.

OBSERVATION N° 18 (Pr. Orsini).

ARR... Roger, né le 28.4.1950.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Novembre 1953, à l'âge de 3 ans et 7 mois :

. Diarrhée,
. Amaigrissement,
. Pâleur,
. Hépatosplénomégalie,
. Notion de tare familiale.

. Evolution

Les besoins transfusionnels sont modérés ; l'enfance se déroule sans incident.

En 1963, le teint est gris sale ; le volume du foie et surtout de la rate a augmenté régulièrement : cette dernière descend jusque dans la fosse iliaque gauche et déborde la ligne médiane. La ponction-biopsie hépatique montre une sidérose massive, sans fibrose. Début du traitement par la Desferrioxamine.

Entre 1961 et 1964, malgré la splénomégalie, on note une diminution spontanée des besoins transfusionnels : de Mars à Novembre 1964, l'hémogramme reste satisfaisant sans nouvel apport de sang.

En Avril 1965, devant le retard statural, l'absence de tout signe pubertaire, et surtout des troubles du transit digestif d'origine mécanique, l'enfant subit une splénectomie. Le résultat en est remarquable : en Octobre 1965, apparaissent les premiers signes de maturation sexuelle ; la puberté s'effectue alors normalement : les organes génitaux acquièrent un aspect morphologique et fonctionnel adulte. D'autre part, l'état hématologique s'améliore considérablement et l'enfant n'est plus transfusé pendant 2 ans 1/2. En 1968, il reçoit 1 l. de sang seulement (hématies déplasmatisées). La Desferrioxamine a été poursuivie durant ces 3 ans, avec une diminution nette de la pigmentation cutanée.

. Développement somatique

La taille est légèrement insuffisante au début et le restera toujours, mais la vitesse de croissance est tout à fait normale jusqu'à 10 ans ; entre 10 et 15 ans, la courbe s'infléchit et le retard statural s'accentue ; dans les suites de la splénectomie par contre, la croissance subit une poussée très importante (gain de 9 cm en un an), puis la courbe reprend un aspect normal.

Le poids, normal au début, augmente régulièrement jusqu'à 6 ans, puis de façon nettement supérieure à la moyenne entre 6 et 8 ans.

De 8 ans à 9 ans 1/2, la courbe stagne, puis repart, mais beaucoup plus lentement à partir de 10 ans, et le gain pondéral est nul entre 14 et 15 ans. Après la splénectomie, le poids augmente très rapidement, dépassant la moyenne.

. Etat actuel (Février 1969)

. La taille est insuffisante, mais il existe un facteur familial (le père ne dépasse pas 160 cm).

. Tendance à l'obésité.

. Les téguments ne présentent plus qu'une pigmentation modérée, essentiellement sur les avant-bras et les jambes.

. Morphologie adulte, développement musculaire athlétique.

. Hépatomégalie stabilisée depuis 1965 ; les épreuves fonctionnelles sont légèrement perturbées.

. Exploration endocrinienne :

- Les organes génitaux ont une morphologie normale de type adulte ; aucun trouble fonctionnel ; la pilosité pubienne est de type plutôt féminin ; pilosité axillaire normale ; visage et membres glabres.
- Ostéoporose diffuse avec légère tendance à l'hypocalcémie et à l'hyperphosphorémie.

OBSERVATION N° 19 (Pr. Orsini).

ARR... Sauveur, né le 28.3.1948.
Thalassémie majeure.

. Début clinique

En Juillet 1950, à l'âge de 2 ans et 3 mois :

. Clochers fébriles,
. Pâleur permanente.

. Evolution

Les transfusions sont effectuées à intervalles réguliers au début, mais au fur et à mesure que l'enfant grandit, elles deviendront très irrégulières en raison de son caractère indiscipliné.

En Novembre 1950, splénectomie motivée par l'hypotrophie persistante et une déglobulisation rapide, mal corrigée par les transfusions.

En Juillet 1955, ictère fébrile avec réaction méningée : hépatite ?

En 1956, se produit un choc transfusionnel grave avec convulsions, traité par exsanguino-transfusion.

En 1957, apparaît une coloration gris sale des téguments. Le foie n'a que très légèrement augmenté depuis le début de la maladie.

En Décembre 1957, la ponction-biopsie hépatique affirme déjà l'existence d'une hémochromatose avec surcharge pigmentaire massive,

hyperplasie conjonctive portale. et tendance à l'annulation ; les cellules de Kupffer sont également touchées, bien qu'à un moindre degré, par l'hémosidérose.

En Janvier 1963, début du traitement par la Desferrioxamine.

En 1964, apparaissent les premiers signes pubertaires, qui se complètent rapidement,et la maturation sexuelle est achevée en 1965 : organes génitaux adultes, mais pilosité pubienne peu fournie et de type féminin ; les autres aires sont dépourvues de poils.

Entre 1964 et 1967, les besoins transfusionnels diminuent indiscutablement, mais cet espacement est en partie du à l'indiscipline du sujet qui ne vient se faire transfuser qu'à la dernière extrémité (numération entre I et 2 millions).

Pendant cette période, l'ostéoporose grave qui s'est installée progressivement est responsable de 14 fractures pathologiques, pour des traumatismes minimes.

Augmentation considérable de l'hépatomégalie qui prend un aspect pseudo-tumoral, avec perturbations progressives des épreuves fonctionnelles. Une tentative de traitement par Chloraminophène, d'Octobre 1966 à Février 1967, n'a pas eu d'effet notable sur l'évolutivité des lésions hépatiques.

Blennorragie en 1967.

. Développement somatique

La croissance, un peu lente entre 3 et 5 ans, redevient normale entre 5 et 12 ans, avec légère diminution du retard statural. De 12 à 15 ans, elle se ralentit considérablement, pour reprendre de façon spectaculaire entre 15 et 18 ans ; la courbe montre ensuite un aspect normal.

La courbe pondérale est normale jusqu'à l'âge de 11 ans ; chute entre 11 et 12 ans, puis le poids augmente de façon nettement insuffisante jusqu'à 14 ans 1/2. La courbe pondérale suit alors le développement statural, et le dépasse même légèrement entre 18 et 20 ans.

La reprise du développement staturo-pondéral a coïncidé avec l'instauration du traitement par la Desferrioxamine et l'espacement des transfusions, dans la période pré-pubertaire. Une fois la puberté achevée, les deux courbes sont restées nettement ascendantes.

. Etat actuel (Février 1969).

. Taille inférieure à la normale (familiale) ; poids normal.

. Aspect général d'un adolescent de 15 à 16 ans.

. Les téguments montrent une coloration gris foncé qui prédomine aux membres ; la peau est fine et sèche, parsemée de nombreux angiomes stellaires. Pigmentation ardoisée nette de la muqueuse buccale.

. Hépatomégalie considérable avec perturbations des épreuves fonctionnelles, hyperprotidémie entre 80 et 100 g/l, et hypergamma-globulinémie autour de 50 % : tous ces signes évoquent une hépatite chronique évolutive.

L'exploration endocrinienne, malheureusement très incomplète, montre :

- Sur le plan génital :

Aucun trouble fonctionnel ; organes génitaux externes de morphologie normale, mais les bourses ne sont pratiquement pas pigmentées ; les testicules sont un peu mous ; la pilosité pubienne est clairsemée et de type féminin; les autres aires sont glabres. Il existe donc un hypoandrisme net.

- Métabolisme phospho-calcique: ostéoporose massive avec insuffisance parathyroïdienne fruste.
- Réactivité surrénale normale.
- Déficit de la fonction gonadotrope hypophysaire.
- Hyperglycémie provoquée pathologique en 1966.

Chapitre II

TECHNIQUES UTILISEES

I - MATURATION SOMATIQUE ET SEXUELLE

Son appréciation fait appel essentiellement à des méthodes cliniques et à des techniques paracliniques simples: N'ayant pas eu la possibilité d'étudier la fonction génitale de nos malades par des épreuves dynamiques ou des prélèvements biopsiques, nous avons utilisé trois méthodes :

1°) **La détermination de l'âge osseux** en fonction du nombre de points d'ossification et de leur soudure, selon les données de Greulich et Pyle.

2°) **Le dosage des 17 CS:** il n'est bien sûr valable pour apprécier la fonction sexuelle , que chez le garçon à partir de la puberté : à cette époque viennent s'ajouter aux métabolites d'origine surrénale les dérivés des androgènes testiculaires, qui représentent les 2/3 environ de l'élimination totale. Nous y reviendrons plus longuement au chapitre de l'exploration cortico-surrénale.

3°) **Les gonadotrophines totales urinaires (G.T.U.)** représentent l'élimination globale des gonadostimulines hypophysaires et non la seule F.S.H. Nous les étudierons au cours de l'exploration hypophysaire.

II - THYROIDE

1°) **L'infidèle métabolisme de base** est peu utile chez l'enfant en raison des multiples causes d'erreurs dont il est entaché.

2°) **La cholestérolémie** est normalement un peu inférieure au taux de l'adulte :

A G E	CHOLESTEROL (en g/l)
Nouveau- né	0,5 à 1,6
1 mois à 1 an	0,9 à 2
1 an à 4 ans	1,5 à 2,3
Adulte	1,6 à 2,8

(D'après Polonovski - 279 -)

3°) **L'iodémie protidique (P.B.I.)** Bon reflet de la fonction thyroïdienne, elle est normalement un peu plus élevée que chez l'adulte, surtout en période pubertaire. Rappaport (287) donne les valeurs suivantes :

A G E	P. B. I. (en µg/100 ml.)
Nouveau-né	6,7 ± 0,76
1 semaine à 2 ans	8,1 ± 0,37
8 ans à 15 ans	6,4 ± 0,22
Adulte	5,9 ± 0,24

Ces chiffres sont en accord avec ceux de Cassano et Baschieri (63) qui proposent comme chiffre moyen entre 2 ans et la puberté, 6 µg, et en période pubertaire, une valeur un peu plus haute : 7,1 µg. A l'âge adulte, le taux du P.B.I. est compris entre 4 et 8 µg./100 ml.

4°) **L'étude du réflexogramme achiléen** est également un excellent test : mesurée par enregistrement électromagnétique, sa durée s'allonge avec l'âge chez le sujet normal. Différentes techniques de mesure ont été préconisées : nous calculons habituellement l'espace V.P., entre le début de la contraction musculaire et la démi-décontraction. Les valeurs normales aux différents âges ont été établies par Petit-Nicolas (272) :

A G E	V.P. (en millisecondes)
6 ans à 10 ans	126 à 145
10 ans à 14 ans	146 à 175
14 ans à 18 ans (pubères)	180 à 195
Adulte	155 à 204

5°) **La courbe de fixation de l'iode radioactif** n'a été étudiée que lorsque les 3 examens précédents plaidaient en faveur d'un trouble de la fonction thyroïdienne ; nous avons utilisé alors l' 132 I., de période plus courte :

Valeurs normales : 4ème heure = 15 à 45 % (M = 25)
7ème heure = 25 à 50 % (M = 32)

Nous n'avons pas effectué d'épreuve de stimulation par la T.S.H.

6°) **Enfin, nous avons eu l'occasion d'utiliser le test de Herbert** (172), mis au point récemment dans le service des radio-isotopes du Professeur Roux : ce test permet d'étudier in vitro la fixation de la T3 marquée sur les protéines sériques et non sur les hématies comme dans la technique de Hamolsky. On mesure, après adjonction de 131 I - T3 , le rapport :

$$\frac{\text{Activité spécifique du sérum à tester}}{\text{Activité spécifique d'un sérum témoin normal.}}$$

Ce rapport est normalement compris entre 0,65 et 1,35.

En cas d'hypothyroïdie, la fixation protéique de la T3 est élevée : 1,35 à 2,10 ; elle est basse au contraire dans les hyperthyroïdies: 0,15 à 0,65.

Une cause d'erreur importante est due à la modification des protéines vectrices. Dans la mesure où les malades ne sont pas atteints d'insuffisance hépatique grave, ce test semblait utilisable dans nos observations : bien que les valeurs obtenues actuellement ne correspondent pas de façon rigoureuse à celles que donne Herbert, la confrontation de ces résultats avec la clinique et les autres explorations biologiques permet néanmoins de cerner d'un peu plus près la fonction thyroïdienne.

III - LES GLANDES SURRENALES

Leur étude a comporté :

Les dosages statiques des 17 CS et 17 OH. CS.

Des épreuves dynamiques : test de Thorn,
test à la Métopirone. Ce dernier sera étudié au chapitre consacré à l'exploration hypophysaire.

1°) Méthodes de dosage (316) :

- a - Les 17 CS sont mesurés par hydrolyse acide et extraction, selon la méthode de Jayle et coll., puis dosage par la réaction de Zimmermann à 35°. La coloration est extraite par l'éther éthylique avant la lecture photométrique à 520 mμ .

- b - les 17 OH: Hydrolyse à 37 ° pendant 24 heures par le suc d'Helix Pomatia, puis extraction et dosage selon la méthode de Porter et Silber modifiée par Scholler et coll.

- c - Le dosage de la créatininurie est effectué chaque fois pour vérifier qu'il n'y a pas eu de perte d'urines.

2°) Les taux d'élimination de base

- a - Leur estimation se heurte chez l'enfant à de sérieuses difficultés qui diminuent d'autant la valeur des mesures et doivent inciter à une extrême prudence dans l'interprétation des dosages hormonaux :

- en premier lieu, les 17 CS et les 17 OH ne représentent que les métabolites de produits très divers, et ne sont par conséquent qu'un reflet lointain de la sécrétion surrénalienne.

- D'autre part, les difficultés de recueil des urines représentent un obstacle d'autant plus grand que l'enfant est plus jeune. Et si chez l'adulte, l'élimination de la créatinine, fixe, est un assez bon critère pour contrôler la diurèse des 24 heures, il n'en est pas de même chez les enfants car elle varie dans d'assez larges proportions d'un jour à l'autre ; on conserve ainsi souvent un doute sur la quantité d'urines émise pendant le nycthémère.

- Enfin, la cortico-surrénale est très sensible à de nombreux facteurs, et on sait que le seul choc affectif de l'hospitalisation peut faire monter artificiellement des taux normalement bas, ou qu'à l'inverse, un dosage réalisé après 48 heures de repos au lit montre une diminution souvent importante des stéroïdes urinaires.

- b - Depuis les publications de Talbot, et de Lichwitz (207), de nombreux auteurs ont tenté d'établir les normes d'élimination urinaire des 17 CS et des

17 OH chez l'enfant. Cependant, si le mode de variation selon l'âge est tout à fait concordant dans les différents travaux, les valeurs absolues sont très variables selon les techniques utilisées et, avec la même technique, d'un laboratoire à l'autre pour des différences minimes de méthodologie.

Aussi avons-nous préféré, plutôt que de recourir aux valeurs de la littérature, comparer les chiffres trouvés chez nos malades aux taux de sujets témoins dosés dans le même laboratoire (Pr. Jean Vague).

Nous avons donc étudié les 17 CS et les 17 OH chez 25 enfants âgés de 2 à 16 ans, hospitalisés pour des affections banales, et non fébriles ; l'écart de la taille par rapport à la moyenne est inférieur à 10 %, et celui du poids inférieur à 20 %. Le faible nombre de cas ne nous permet pas une étude statistique valable, mais il est suffisant pour préciser la zone dans laquelle évoluent les 17 CS et les 17 OH aux différents âges. Ces valeurs sont réunies dans les fig. 1 et 2.

D'une façon générale :

- Les 17 CS montrent les valeurs suivantes :

  . de 2 à 6 ans : 0,5 à 1,5 mg/ 24 h ;
  . de 7 à 10 ans : 1,5 à 4,8 ;
  . de 11 à 16 ans : 1,8 à 6,5, selon le stade de maturation sexuelle (enfants impubères : 2 à 4,4).

- Pour les 17 OH :

  . de 2 à 10 ans : 0,5 à 1,5 pour la plupart, mais 4 sont très supérieurs.
  . De 11 à 16 ans : 1,5 à 3,8.

Comme on peut le constater, il existe de très grandes variations d'un sujet à l'autre et souvent d'une mesure à l'autre chez un même enfant. En période pubertaire, ces différences s'accentuent en fonction du degré de maturation endocrinienne, qui ne semble pas forcément parallèle à l'importance de la différenciation sexuelle.

Ces résultats sont en accord avec ceux qu'ont trouvés différents auteurs par les mêmes techniques, bien que les valeurs absolues ne soient pas rigoureusement superposables (144 - 180 - 188 - 189 - 190 - 202 - 264 - 319 - 322).

- c - Après la puberté, si les 17 OH ont atteint assez rapidement les taux adultes, les 17 CS, arrivés à leur taux maximum chez la femme, continuent à augmenter chez l'homme jusqu'à 18-20 ans. Les valeurs normales obtenues chez l'adulte dans le Laboratoire du Pr. Vague sont, par 24 h. (313) :

- Pour les 17 OH : 4 à 6 mg chez la femme,
  6 à 8 mg chez l'homme,

- Pour les 17 CS : 6 à 9 mg chez la femme;
  12 à 20 mg chez l'homme.

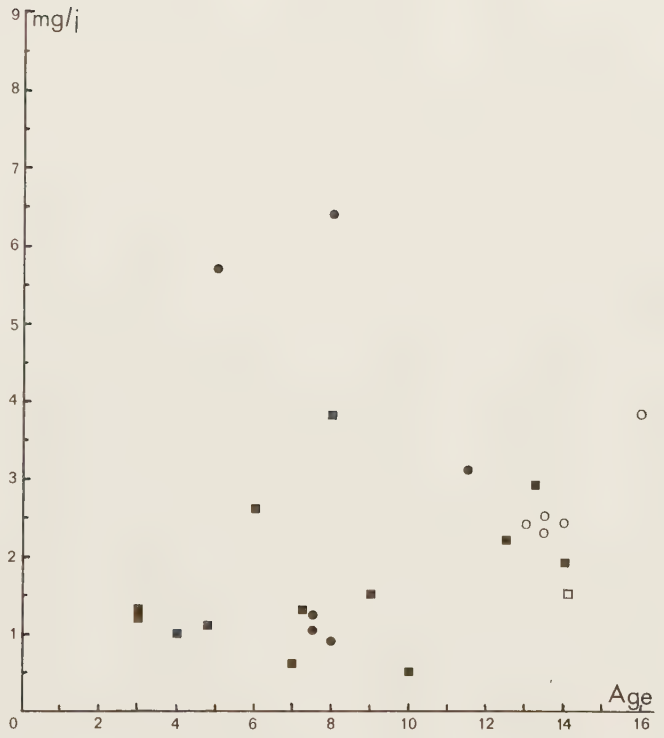


Fig. 1 .- 17 OH. CHEZ 25 ENFANTS NORMAUX

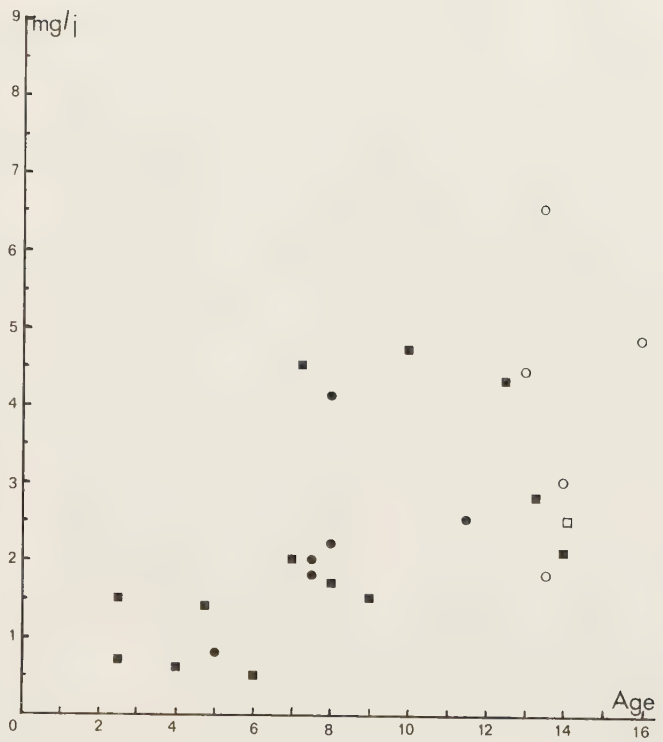


Fig. 2 . - 17 C.S. CHEZ 25 ENFANTS NORMAUX

LEGENDE: ■ = Garçons impubères □ = Garçons pubères
● = Filles impubères o = Filles pubères

3°) Les épreuves dynamiques

C'est en fait au test de Thorn que l'on s'adresse pour apprécier la valeur fonctionnelle du cortex surrénal.

Nous avons préféré la technique de perfusion I.V.d'A.C.T.H. purifiée à la dose de 1 unité/kg de poids, diluée dans du sérum glucosé isotonique, sans dépasser la dose totale de 75 unités, posologie habituellement utilisée chez l'adulte. La durée de perfusion est de 8 heures ; les urines sont recueillies la veille et le jour de la perfusion. Bien que de réalisation plus difficile, cette méthode nous semble plus fidèle que le test par voie intramusculaire où l'on constate parfois de faux résultats négatifs dus à une mauvaise résorption de l' A.C.T.H.

Normalement chez l'adulte, les 17 CS augmentent de 30 à 100 % et les 17 OH de 150 à 300 %. Chez l'enfant, les variations sont évidemment plus faibles en valeur absolue, mais souvent plus importantes lorsqu'on les exprime en pourcentage ou lorsqu'on extrapole en les ramenant à 65 kg (Vague - 313).

En pratique, et cela est valable également pour le test à la Métopirone, c'est essentiellement aux variations des 17 OH que l'on s'adresse pour apprécier la réactivité des surrénales, dont ils reflètent la sécrétion de façon plus précise et moins sujette à variations que les 17 CS : ceux-ci sont mesurés surtout à titre de contrôle et ce n'est que dans les cas de discordances que l'on peut être amené à tenir compte de leurs modifications.

IV - L'HYPOPHYSE

Les moyens dont nous disposions lorsque nous avons entrepris cette étude étaient encore très réduits, et ne comportaient que deux méthodes biologiques :

- l'une directe : le dosage des gonadotrophines totales urinaires (G.T.U.) ;
- l'autre indirecte : le test à la Métopirone.

1°) Les G.T.U.

Elles sont dosées par la méthode biologique de Heller : variations du poids de l'utérus, chez des souris vierges auxquelles ont été injectées des dilutions croissantes des urines à étudier. Les valeurs sont calculées par rapport à un étalon, et exprimées en unités souris (U.S.) par 24 heures.

Selon Henry (171) et Wilkins (332), leur taux est inférieur à 3 U.S/24 h. avant l'apparition des premiers poils pubiens, puis augmente progressivement pour atteindre après la puberté :

5 à 25 U.S./24 h. chez l'homme,
5 à 50 U.S./24 h. chez la femme.

Cependant, Kulin et coll. (193) soulignent l'extrême fréquence chez l'enfant, même très jeune, d'une gonadotrophinurie transitoire souvent supérieure à 10 U.S./24 h.

La constatation d'une positivité des G.T.U. ne signifie donc pas forcément approche de la puberté, et demande : d'une part des dosages répétés, et, d'autre part, la confrontation avec l'aspect clinique des enfants.

2°) Le test à la Métopirone

Il permet d'explorer le fonctionnement du système diencéphalo-hypophysaire . Son application implique l'intégrité de la surrénale (vérifiée par le test de Thorn).

a) Principe : La Métopirone inhibe la dernière étape de la synthèse du cortisol, en bloquant électivement la 11-bêta-hydroxylase : il s'en suit une accumulation de 11-désoxy-cortisol (composé S) dont les métabolites, et essentiellement le T.H.S., sont dosés avec les 17 OH par la méthode de Porter et Silber. La chute de la cortisolémie consécutive à ce blocage entraîne une hypersécrétion d'A.C.T.H., et une augmentation des stéroïdes urinaires.

b) Technique : Le test s'effectue sur 3 jours ; la posologie est assez variable selon les auteurs. Nous avons administré la Métopirone per os, au rythme d'une prise toutes les 4 heures pendant 24 heures, et à la dose de 15 mg/kg/prise en moyenne, sans dépasser la dose totale de 6 g/24 h. Les urines sont recueillies la veille, le jour du test et le lendemain, pour dosage de la créatinine, des 17 CS et des 17 OH.

c) Résultats normaux : C'est essentiellement sur les variations des 17 OH que se juge l'action de la Métopirone , les 17 CS augmentant dans des proportions moindres et très variables chez l'enfant.

Les différents protocoles utilisés (Bertrand et coll. - 21 ; Lelong et coll. -202) donnent des résultats analogues : les 17 OH sont multipliés par 3 ou 4 chez l'enfant normal, soit le jour même, soit le lendemain du test.

On peut ainsi avoir un reflet de la "réserve hypophysaire en A.C.T.H." . En fait, il semble que l'on apprécie par cette méthode la fonction non pas de l'hypophyse seule, mais du complexe hypothalamo-hypophysaire : en effet, la chute de la cortisolémie agit principalement sur l'hypothalamus, comme semble le confirmer l'inhibition de l'action de la Métopirone par la Chlorpromazine et les ganglioplégiques (Mathieu de Fossey et coll. 228 ; Gilbert Dreyfus - 150) ; ainsi, la négativité d'un test en présence d'une surrénale normale, peut être due soit à une altération hypophysaire, soit à une atteinte diencéphalique.

V - LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Nous n'avons effectué de façon systématique que les mesures simples qui reflètent d'assez loin le fonctionnement des parathyroïdes, mais sont assez fidèles dans leurs résultats.

1°) **Dosage sanguin du calcium et du phosphore** dont les valeurs sont chez l'enfant un peu différentes de celles de l'adulte, surtout en ce qui concerne la Phosphorémie :

AGE	CALCEMIE (en mg/l)	PHOSPHOREMIE (en mg/l)
Nouveau-né	70 à 110	50 à 75
Nourrisson	85 à 105	50 à 65
Enfant impubère	90 à 105	45 à 50
Adulte	95 à 105	30 à 40

(D'après Polonovski - 279 -)

2°) **La calciurie** varie dans d'assez larges proportions, mais est peu influencée par l'alimentation. Sous régime normal, elle varie selon Royer (290), entre 1 et 4 mg/kg/24 h. Elle est en tout cas toujours inférieure à 6 mg/kg/24 h.

3°) **Nous avons préféré** ne pas tenir compte de la phosphaturie, qui a peu de valeur en l'absence de la clearance du phosphore et du coefficient de réabsorption tubulaire ; ses variations spontanées sont en effet très importantes en fonction de l'alimentation et les contrôles, pour être valables, doivent être effectués sous régime fixe.

De même, les phosphatases alcalines n'ont pas de valeur chez nos malades, tous porteurs à des degrés divers, de lésions hépatiques. Il est en effet impossible de faire la part dans leurs modifications, de ce qui revient aux remaniements osseux et aux perturbations fonctionnelles du foie.

4°) **L'électromyogramme** a été étudié dans plusieurs cas par enregistrement au niveau du premier interosseux de la main, afin de dépister une spasmophilie latente.

5°) **Les radiographies du squelette** enfin, permettent d'apprécier l'importance et l'étendue des remaniements osseux.

VI - LE METABOLISME GLUCIDIQUE

Les mesures les plus simples sont la recherche systématique d'une glycosurie et les dosages à l'état basal de la glycémie et de l'insulinémie.

Des épreuves dynamiques permettent de mieux explorer l'insulinosécrétion : ce sont l'hyperglycémie provoquée par voie orale (H.P.O.) et le test au Tolbutamide.

A) METHODES D'ETUDE

Les données encore peu nombreuses de la littérature en ce qui concerne les dosages de l'insuline chez l'enfant, montrent des écarts assez importants dans les valeurs trouvées par les différents auteurs, aussi bien à l'état basal qu'après stimulation.

Nous avons donc préféré pour interpréter les résultats de ces mesures chez nos malades, les comparer avec ceux trouvés chez un groupe de 18 enfants témoins de poids normal et indemnes de toute affection métabolique.

Les résultats obtenus concernent les dosages de la glycémie et de l'insulinémie au repos chez tous les enfants, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée chez 10 d'entre eux (déjà rapportés à la Société d'Endocrinologie : 318), et le test au Tolbutamide chez les 8 autres.

Une analyse statistique des valeurs trouvées chez ces sujets a comporté l'étude des éléments suivants :

- Moyenne arithmétique : $m = \frac{\Sigma x_i}{n}$

où x_i représente la valeur trouvée pour un individu donné "i" au sein d'une population "n" ("i" = 1, 2, ..., "n").

- Erreur standard de la moyenne : "sm"

. L'écart type "s" est donné par la formule :

$$s = \sqrt{\frac{\Sigma (x_i - m)^2}{n-1}}$$

. Et "sm" $= \frac{s}{\sqrt{n}}$

- L'intervalle de confiance enfin, est déterminé par les valeurs extrêmes de la moyenne (m - t.sm et m + t. sm), où "t" est la variable de Student, qui est définie dans des tables en fonction du degré de liberté (k = n - 1) et du seuil de probabilité choisi (ici : 0,95).

B) LES DOSAGES STATIQUES

1°) **La glycémie** a été mesurée soit par la technique d'Hoffman (auto-analyseur Technicon) dont les valeurs normales sont comprises entre 80 et 120 mg/100 ml, soit par la microméthode utilisant la glucose-oxydase, sur sang capillaire ; celle-ci donne des chiffres légèrement plus bas que la précédente : 70 à 110 mg/100 ml (324).

2°) **La mesure de l'insulinémie** effectuée dans le Laboratoire du Pr. Vague, repose sur le principe du dosage radio-immunologique défini par Yalow et Berson, et fait appel à la technique de Hales et Randle, à deux anticorps (27).

Le taux d'insulinémie de base est compris chez l'adulte, entre 10 et 50 µu/ml, avec une valeur moyenne de 29 µu/ml (317, 318). Chez l'enfant il est sensiblement plus bas (275, 318) ; les mesures effectuées chez nos 18 témoins nous ont montré un taux moyen de 24 ± 1,51 µu/ml.

Ces chiffres sont semblables à ceux qu'ont trouvés Jean et coll. (181). François (127) et Grant (164) par contre, trouvent des valeurs plus élevées, tandis que celles de Parker (262) sont très inférieures.

Quoi qu'il en soit, l'insulinémie subit à l'état physiologique d'importantes fluctuations qui lui enlèvent beaucoup de sa valeur lorsqu'elle est considérée isolément en l'absence d'épreuve de stimulation. Seules peuvent être prises en considération les variations très accentuées et permanentes.

C) LES EPREUVES DYNAMIQUES

Si pour le test au Tolbutamide, la réponse est en général analogue chez tous les enfants, les variations de la glycémie au cours de l'H.P.O., en général plus fortes que chez l'adulte, sont souvent dispersées. Les critères de Fajans et Conn , déjà discutés chez ce dernier par de nombreux auteurs , sont donc inapplicables ici.

L'interprétation des courbes glycémiques, aussi bien chez les témoins que chez les malades, s'est heurtée à des différences souvent marquées dans la valeur de départ, liées à l'utilisation de techniques distinctes : la comparaison des courbes d'après la valeur absolue de la glycémie est dès lors impossible, et nous avons préféré exprimer nos résultats en pourcentage d'augmentation ou de diminution par rapport à la glycémie de base. Cette méthode implique bien sûr que le chiffre de la glycémie

soit au départ assez proche de la normale, et dans le cas contraire, que l'on en tienne compte dans l'expression des résultats.

Pour l'insulinémie par contre, les dosages ont tous été effectués dans les mêmes conditions, ce qui nous permet d'établir les courbes d'après les valeurs réelles.

Notons enfin que les graphiques ainsi obtenus ne représentent que des chiffres moyens sur une population déterminée, et que si, à chaque instant, la valeur trouvée pour un individu s'inscrit dans cette zone, l'allure générale de la courbe pour un sujet donné est très différente de la courbe moyenne. En effet, aussi bien pour l'hyper que pour l'hypoglycémie provoquée, la hausse ou la chute maxima de la glycémie ne se produit pas au même instant chez tous les enfants et les deux pentes du tracé sont beaucoup plus abruptes.

1°) **L'hyperglycémie provoquée** (10 témoins).

a) Technique : elle est réalisée en faisant ingérer à l'enfant à jeûn depuis 12 heures une dose de glucose égale à 1,50 g/kg pour un poids inférieur à 50 kg, et 1 g/kg au-dessus de 50 kg. La glycémie et l'insulinémie sont dosées immédiatement avant l'ingestion du glucose, puis toutes les 1/2 h. pendant 2 heures, et à la 3ème heure.

b) Résultats :

- La glycémie (tableau II et fig. 3). La flèche d'hyperglycémie se produit entre la 30ème et la 60ème minute. Sa valeur moyenne est de 46,9 % $\pm$ 5,3 ; les limites de confiance sont : 34,92 et 58,88 %.

Ces résultats sont comparables à ceux qu'ont obtenus Lestradet (204) et Pickens (273).

- L'insulinémie (tableau III et fig. 4). La valeur moyenne maxima, atteinte entre la 30ème et la 60ème minute est égale à 77,6 $\pm$ 3,2 µ u/ml; limites de confiance : 70,37 et 84,83 µ u/ml.

Selon François (127), l'insulinémie est multipliée au cours de l'épreuve, par 2 à 10 ; Grant (164), partant de valeurs plus basses (10 µu/ml) obtient à la 60ème minute un taux moyen de 47 $\pm$ 8 µu. (Dans notre série, au même temps, m = 52,8 $\pm$ 6,6).

Ainsi malgré des différences notables dans les valeurs réelles, le mode d'augmentation de l'insulinémie et son importance, sont du même ordre dans les différents travaux.

Soulignons pour terminer la possibilité, signalée par la plupart des auteurs, de courbes "plates" chez des enfants normaux, d'autant plus fréquentes que l'enfant est plus jeune : la glycémie et l'insulinémie restent pendant toute la durée du test, à un taux voisin de la valeur de départ.

Tableau II : H.P.O. CHEZ 10 TEMOINS DE 5 A 14 ANS 1/2
GLYCEMIE (en mg/100 ml).

N°	VARIATIONS EN VALEUR ABSOLUE							VARIATIONS EN POURCENTAGE				
	0	30	60	90	120	180		30	60	90	120	180
1	100	116	114	104	112	114		+16	+14	+ 4	+12	+14
2	84	128	136	120	118	82		+52	+62	+43	+40	- 2
3	82	130	132	98	66	84		+59	+61	+20	-20	+ 2
4	82	114	84	82	96	84		+39	+ 2	0	+17	+ 2
5	98	98	118	136	114	104		0	+20	+39	+16	+ 6
6	80	94	102	94	98	86		+18	+28	+18	+23	+ 8
7	80	110	118	120	112	86		+38	+48	+50	+40	+ 8
8	100	116	136	134	114	90		+16	+36	+34	+14	-10
9	84	130	78	94	76	90		+55	- 7	+12	-10	+ 7
10	86	157	152	90	-	-		+83	+77	+ 5	-	-
							m	38	34	22,5	15	4
							Sm	7,8	8,8	5,7	6,6	2,3
							m + tsm	55,63	53,89	35,38	30,25	9,31
							m - tsm	20,37	15,11	9,62	-0,25	-1,31

FLECHE

m = 46,9 sm = 5,3
m + tsm = 58,88 m - tsm = 34,92

Tableau III - H.P.O. CHEZ 10 TEMOINS DE 5 à 14 ANS 1/2
INSULINEMIE (en µu/ml : valeur absolue)

N°	0	30	60	90	120	180
1	10	50	50	44	12	24
2	21	66	66	55	35	20
3	23	54	78	29	42	23
4	28	53	31	41	34	25
5	20	22	80	120	28	30
6	18	21	58	71	72	26
7	15	31	24	22	21	9
8	35	60	72	82	37	23
9	27	141	39	56	26	19
10	19	83	30	51	28	16
m	21,6	58,1	52,8	57,1	33,8	21,5
Sm	2,6	10,8	6,6	9	5	2,3
m + tsm	27,48	82,51	67,72	77,44	45,1	26,7
m - tsm	15,72	33,69	37,88	36,76	22,5	16,3

FLECHE :

m = 77,6 sm = 3,2
m + tsm = 84,83 m - tsm = 70,37

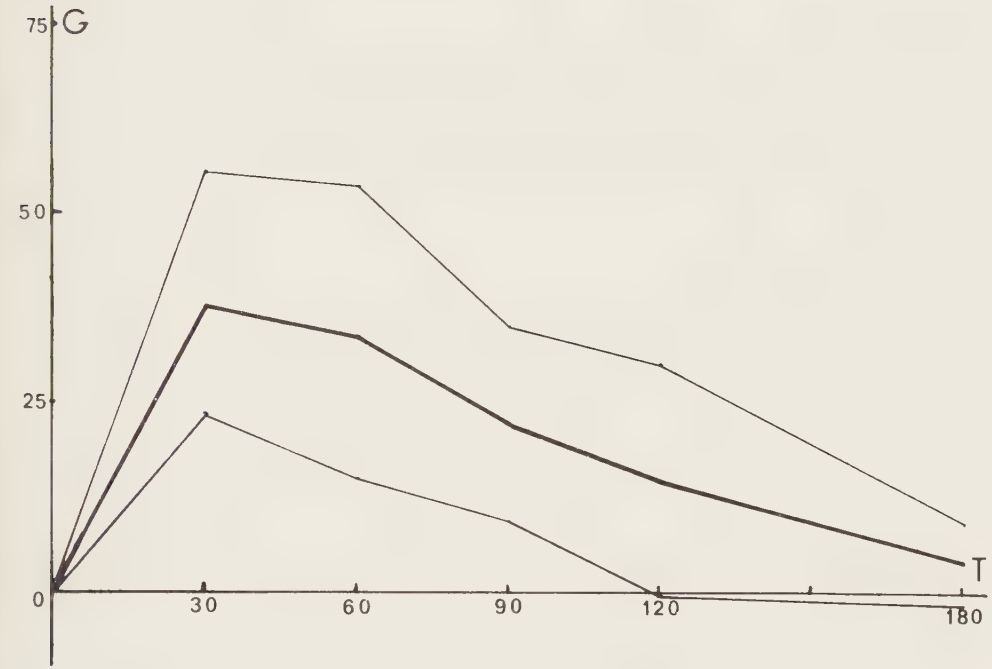


Fig. 3 . - H.P.O. GLYCEMIE

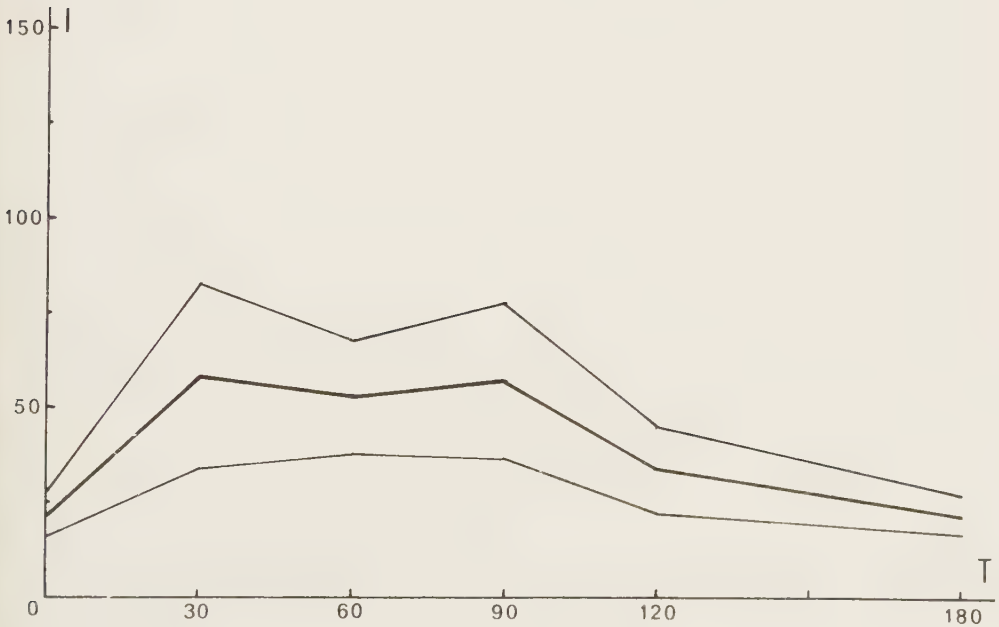


Fig. 4 . - H.P.O. INSULINEMIE

2°) Le test au Tolbutamide (8 témoins)

a) Technique : Après un prélèvement sanguin pour mesure des taux de base à jeûn, le Tolbutamide est injecté par voie veineuse en 2 minutes, à la dose de 20 mg/kg (87, 95, 105, 262) ; d'autres auteurs injectent 1 g/ 1,73 m2 de surface corporelle, avec des résultats identiques (127, 181). La glycémie et l'insulinémie sont ensuite dosées aux temps : 3 m, 5 m, 15 m, 30 m, 60 m, 90 m, 120 m.

b) Résultats :

- La glycémie (tableau IV et fig. 5). Elle doit baisser de 30 à 60 % ; alors que le taux minimum de la glycémie est obtenu chez l'adulte aux environs de la 30ème m., la chute est un peu plus précoce chez l'enfant, se produisant habituellement entre la 15ème et la 30ème m. La glycémie remonte ensuite pour atteindre au bout de 2 h. 80 % au moins de sa valeur de départ.

Dans notre série de 8 enfants normaux, ces différentes conditions sont réalisées ; la flèche d'hypoglycémie est en moyenne de - 43 % $\pm$ 1,9 ; les limites de confiance sont : - 39, 02 et - 47, 98 %.

- L'insulinémie (Tableau V, et fig. 6). Elle augmente avec une extrême rapidité, atteignant son taux maximum dans les 5 m. qui suivent l'injection du Tolbutamide.

Très peu d'auteurs ont étudié ses modifications chez l'enfant normal, et leurs conclusions sont souvent très différentes : François et coll. n'ont pas observé de variation, même précoce, de l'insulinémie ; Parker obtient, à la 5ème m., un taux de 49 µu., en partant d'un chiffre bas : 7 µu seulement ; Jean, à la 15ème m., trouve une insulinémie encore supérieure de 92 à 310 %, à celle de départ.

Chez nos témoins, l'insuline plasmatique atteint son taux maximum entre 0 et 5 m : sa valeur moyenne est alors : 110,8 $\pm$ 21,7 µu/ml ; limites de confiance : 59,6 et 162 µu/ml.

Tableau IV - TEST AU TOLBUTAMIDE CHEZ 8 ENFANTS NORMAUX DE 2 A 13 ANS

GLYCEMIE (en mg/100 ml)

N°	VALEUR ABSOLUE							
	0	3	5	15	30	60	90	120
1	100	106	80	60	40	110	120	90
2	55	52	43	38	41	50	50	55
3	90	110	65	50	50	65	60	63
4	50	48	47	37	43	46	42	43
5	130	54	54	50	34	60	63	-
6	94	82	94	45	61	73	77	94
7	68	62	62	44	41	68	64	54
8	67	71	64	53	57	64	62	58

	VARIATION EN POURCENTAGE						
	3	5	15	30	60	90	120
1	+6	-20	-40	-60	+10	+20	-10
2	-5	-22	-31	-25	- 9	- 9	0
3	+22	-28	-44	-44	-28	-33	-30
4	- 4	- 6	-26	-14	- 8	-16	-14
5	-58	-58	-62	-74	-54	-52	-
6	-13	0	-52	-35	-22	-18	0
7	- 9	- 9	-35	-40	0	- 6	-21
8	+ 6	- 4	-21	-15	- 4	- 7	-13
m	-6,9	-18,4	-38,9	-38,4	-14,4	-15,1	-12,5
sm	8,3	6,7	4,8	7,4	7	7,4	4,1
m + tsm	+12,68	-2,59	-27,57	-20,94	+2,12	+2,36	-1,46
m - tsm	-26,48	-34,21	-50,23	-55,86	-30,92	-32,56	-22,54

FLECHE : m = -43,5 sm = 1,9

m + tsm = -39,02 m - tsm = -47,98

Tableau V - TEST AU TOLBUTAMIDE CHEZ 8 ENFANTS NORMAUX DE 2 A 13 ANS
INSULINEMIE (en µu/ml : valeur absolue)

N°	0	3	5	15	30	60	90	120
1	34	135	96	93	31	25	19	20
2	22	81	82	27	52	31	28	20
3	25	120	75	45	25	20	18	52
4	28	45	30	30	25	22	-	-
5	23	136	65	40	25	4	7	17
6	26	25	37	30	21	25	21	-
7	32	230	75	170	25	44	20	37
8	24	102	65	29	29	21	26	19
m	27	109	66	54	29	24	20	27
sm	0,7	18	4,6	19,5	3,6	4	2,6	6,2
m + tsm	28,65	151,48	76,86	100,02	37,50	36,44	26,37	42,93
m- tsm	25,35	66,52	55,14	7,98	20,50	14,56	13,63	11,07

FLECHE :

m = 110,8 m + tsm = 162,01
sm = 21,7 m - tsm = 59,59

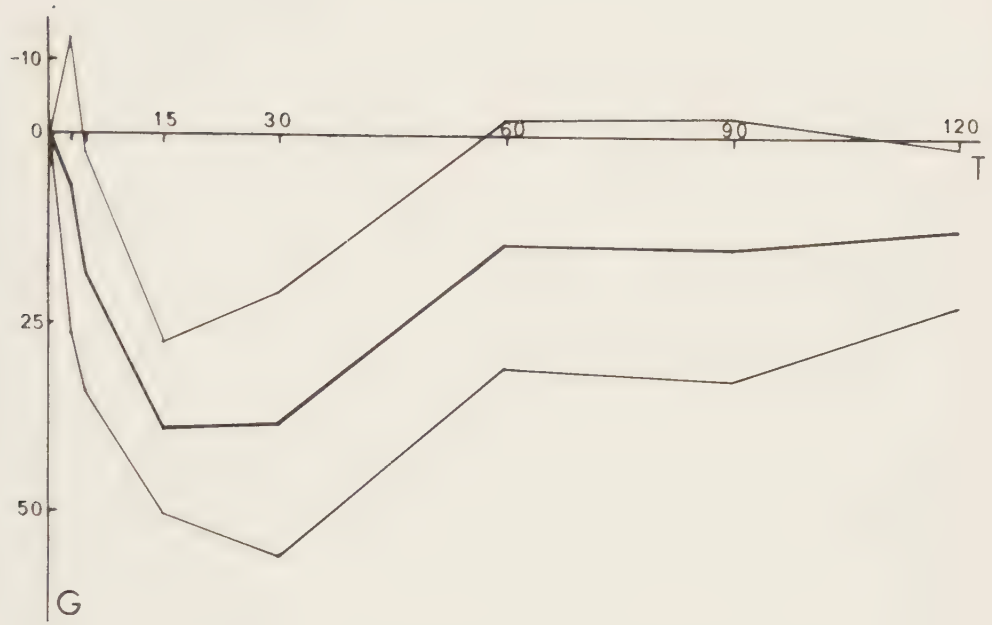


Fig. 5 . - TEST AU TOLBUTAMIDE. GLYCEMIE

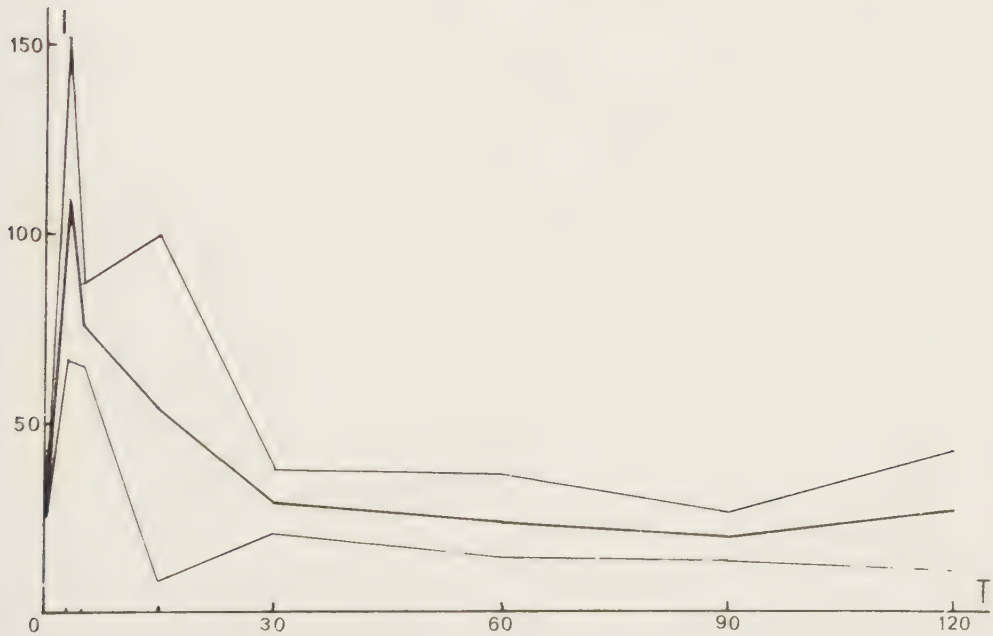


Fig. 6 . - TEST AU TOLBUTAMIDE. INSULINEMIE

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DES GLANDES ENDOCRINES AU COURS DES SIDEROSES TRANSFUSIONNELLES

INTRODUCTION

Parallèlement à l'analyse de nos 19 observations, nous développons ici les données que nous avons pu recueillir dans la littérature, concernant des malades aussi proches que possible des nôtres : aussi avons-nous soigneusement éliminé, pour les regrouper dans un chapitre particulier, toutes les observations où, en sus de la thérapeutique transfusionnelle, les sujets avaient été soumis à un traitement prolongé par du fer ou par des extraits de foie à doses massives. En effet, selon certains auteurs (Cappel et coll. - 57), le fer apporté sous forme hémoglobinique serait beaucoup moins toxique que sa forme minérale absorbée par voie digestive, et selon eux, c'est cette dernière qui serait en réalité responsable des hémochromatoses secondaires, tout au moins en ce qui concerne le foie. Il nous a donc semblé intéressant de rechercher si cette différence se manifestait aussi au niveau des glandes endocrines.

Cependant cette distinction n'est pas toujours aisée, car les précisions sont souvent insuffisantes dans les travaux publiés : il est possible que certains des malades que nous classons dans le groupe des sidéroses transfusionnelles pures aient absorbé du fer (soit spontanément soit par la thérapeutique) en plus ou moins grande quantité. Aussi considérons-nous comme sidéroses transfusionnelles pures, lorsque persiste un doute, les observations où la quantité de fer apportée par les transfusions a été suffisante pour pouvoir, à elle seule, être à l'origine de la surcharge trouvée dans les différents viscères.

Chapitre I

CROISSANCE ET DEVELOPPEMENT SEXUEL

I - OBSERVATIONS PERSONNELLES

A) LA CROISSANCE ET LE DEVELOPPEMENT SOMATIQUE

Nous nous attarderons peu sur ce chapitre, car parmi nos 19 malades, les 16 qui sont porteurs d'une Thalassémie majeure ont fait récemment l'objet d'une étude approfondie dans ce domaine par Vollenweider en 1966 (323) et Orsini et coll. en 1969 (259). Nous étudierons donc surtout l'état actuel de ces enfants, en détaillant l'évolution des 3 cas supplémentaires non thalassémiques,et en résumant les constatations déjà faites chez les autres malades.

1°) Evolution depuis le début de l'affection

a) Les enfants atteints de Thalassémie majeure présentaient pour la plupart au début de leur maladie, une hypotrophie staturo-pondérale que la thérapeutique transfusionnelle a corrigée en général assez rapidement.

La croissance, normale dans les premières années, voit souvent sa vitesse diminuer de façon nette entre 5 et 10 ans (obs. N° 8, 9, 11, 12, 14, 17), plus rarement entre 10 et 15 ans (N° 18, 19) ; dans certaines observations, ce retard s'accentue avec l'âge (N° 11, 12, 14, 17), alors que deux autres enfants présentent aux alentours de 15 ans, une nette reprise, parfois même supérieure à la valeur habituelle, soit pré-pubertaire (N°19) soit après splénectomie (N° 18).

L'âge osseux est un excellent élément pour apprécier la maturation squelettique. Vollenweider l'a étudié dans 9 de nos observations et il ne trouve qu'un seul cas où l'âge osseux soit égal à l'âge chronologique : ce malade (N° 16) a d'ailleurs présenté pendant toute son enfance une croissance rigoureusement normale ; les 8 autres présentent un retard de maturation squelettique en général modéré, qui ne s'accentue avec l'âge que dans quelques cas.

Tableau VI - MATURATION SOMATIQUE ET SEXUELLE

N°	Nom	Age	Taille (en cm)	Ecart %	Poids (en kg)	Ecart %	HP (encm)	Ecart (en cm)	Enver-gure (en cm)	Ecart (en cm)	Organes génitaux	Seins	Pilosité			
													P	A	V	M
1	D'AN...S	5ans 1m	106	-2	15,3	-12	51	+3,5	100	-3	inf.	-	0	0	0	0
2	D'AN.. A	7ans 1m	115	-4	18,9	-5	59	+4,5	112	0	inf.	0	0	0	-	-
3	LLE....C	7ans 2m	108	-9	16,8	-5	54	+4	106	+2	inf.	0	0	0	-	-
4	D'AU.. J	7ans 3m	118,5	-2	19,8	-8	56	0	110	-6	inf.	-	0	0	0	0
5	PAL.. JC	8ans	121	-3	22,6	-4	58,5	+0,5	115	-3,5	inf.	-	0	0	0	0
6	GAM..MJ	8ans 6m	132	+5	29	-1					inf.	0	0	0	-	-
7	PIG.. J	9ans	126	-2	24,2	-2					inf.	0	0	0	-	-
8	SUE..JC	10ans 6m	132	-4	28,9	+3	67	+1,5	127	-5	inf.	-	0	0	0	0
9	D'AU.. L	10ans 6m	127	-7	27,1	+8	63	+0,5	127	-1	inf.	-	0	0	0	0
10	SIN.. G	10ans 10m	142	+3	32	-7	71	-0,3	140	-2	inf.	0	0	0	-	-

(suite au verso)

Tableau VI - MATURATION SOMATIQUE ET SEXUELLE *(suite)*

N°	Nom	Age	Taille (en cm)	Ecart %	Poids en kg	Ecart %	HP en cm	Ecart (en cm)	Envergure en cm	Ecart (en cm)	Organes génitaux	Seins	Pilosité			
													P	A	V	M
11	SAN.. E	11ans	141	+1	36	+7	70	-0,6	141	0	inf.	0	0	0	-	-
12	MOL.. F	12ans 1m	122	-15	27	+17	61	+2,5	118	-2	inf ++	-	0	0	0	0
13	SIN.. M	13 ans	148	-2	35,8	-8	76	+1,5	146	-1,5	inf.	0	0	0	-	-
14	CIC..RM	13ans 8m	129	-16	28,9	+13	69	+5	130	+2,5	inf.	0	0	0	-	-
15	DAO.. G	14ans 1m	145	-7	35	-5	72	-1	145	0	inf.	0	0	0	-	-
16	LOG.. A	14ans 6m	153	-2	39,9	-6	73	-4,5	145	-11,5	inf.	-	0	0	0	0
17	POR.. M	14ans 7m	145	-8	37,4	+2	73	0	161	+13,5	inf.	-	0	0	0	0
18	ARR.. R	18ans 9m	158,5	-7	61	+31	82	+1,5	155	-7,5	Adultes	-	P_3 ♀	N	0	0
19	ARR.. S	20ans10m	161	-7	55,5	+5	84,5	+2,5	155	-10	Adultes hypo.	-	P_2	0	0	0

LEGENDE : P = Pubis A = Creux axillaire
V = Visage M = Membres

Chez les deux enfants dont la croissance se montre le plus sérieusement troublée, l'âge osseux accuse un retard très important dans l'observation N° 14 (-4 ans à l'âge de 14 ans) ; il est normal dans l'observation N° 12 (12 ans).

b) Les trois autres malades que nous avons ajoutées à cette série sont trois filles, atteintes également d'anémies congénitales (tableau I) :

LLE... Céline (N° 3) est transfusée depuis l'âge de 2 mois pour anémie de type Blackfan - Diamond. Après une stagnation de la courbe staturale entre 3 ans 1/2 et 5 ans, la vitesse de croissance est redevenue supérieure à la normale, lui permettant de rattraper une partie de son retard qui reste néanmoins important.

Le poids, évoluant par paliers, a suivi cependant une courbe ascendante.

L'âge osseux, normal à 3 ans, est actuellement superposable à l'âge chronologique.

Les deux sœurs SIN... Gisèle (N° 10) et Michèle (N° 13) sont atteintes d'anémie hémolytique constitutionnelle, non thalassémique. La taille et le poids normaux au début de la maladie, ont toujours évolué chez ces deux enfants de façon parfaitement régulière, avec cependant un retard pondéral progressif modéré. La croissance de Michèle est dans l'ensemble un peu plus lente, mais elle a présenté entre 12 et 13 ans une poussée pré-pubertaire nette.

L'âge osseux de Gisèle est actuellement normal, alors que celui de Michèle a pris un retard d'un an.

2°) Etat actuel

a) Les différentes mesures effectuées chez ces enfants sont comparées aux données établies par le C.E.C.D.E., le S.S.U. et, pour les plus âgés par Engelbach et Wilkins (56, 297). Pour le poids, la hauteur pubienne et l'envergure, nous avons établi les courbes par rapport à la taille en fonction des données fournies par les auteurs précédents, et par Wilkins (332).

Le tableau VI regroupe les valeurs trouvées pour chacun des enfants, avec :

- pour la taille, le pourcentage d'écart par rapport aux tables de référence;
- pour le poids, le pourcentage d'écart par rapport au poids normal d'un enfant de même taille ;
- pour la hauteur pubienne et l'envergure, la différence en cm avec la valeur théorique pour la taille du sujet.

b) Résultats

. La taille :

1) Chez les garçons : (fig. 7)

- Normale dans 5 cas (1, 4, 5, 8, 16), mais toujours entre la moyenne et - 1σ .
- Retard modéré dans 2 cas (9, 17).
- Les deux aînés (18 et 19) ont une taille largement inférieure à la moyenne.
- Nanisme sévère dans un cas (14).

2) Pour les filles : (fig. 8)

- Normale dans 6 cas (2, 6, 7, 10, 11, 13).
- Retard modéré dans 1 cas (15).
- Retard important chez deux enfants (3, 14) ; il s'agit d'un véritable nanisme dans le cas de l'aînée.

Ces données, établies selon les normes de la population française, doivent en fait être corrigées en fonction de l'origine ethnique de la plupart de ces enfants, dont les familles sont issues de l'Italie du Sud ou de la Sicile : c'est le cas de 15 Thalassémiques de notre série, pour lesquels nous avons effectué la correction en fonction des courbes établies par Reggio chez les enfants siciliens (cité par Lo Jacono en 1963 - 216) : fig. 9 et 10. La 16ème enfant est libanaise (N° 15) : nous nous sommes crus autorisés à l'inclure dans cette même série.

En définitive, la taille des 19 enfants étudiés se répartit de la façon suivante :

Selon les normes de Reggio, 12 des 16 malades atteints de Thalassémie ont, aussi bien pour les garçons que les filles, une taille normale ; les deux aînés sortent des limites d'âge étudiées par cet auteur, mais, si l'on extrapole à partir des données qu'il fournit, leur taille est aussi sensiblement normale.

Quant aux deux enfants dont nous avons constaté le nanisme, ils présentent d'après ces critères, une taille très largement inférieure à la normale.

Enfin, parmi les 3 autres sujets non italiens, une seule (N° 3), d'origine espagnole présente un retard statural net.

Cette correction étant apportée, nous trouvons :

. 16 enfants de taille normale,
. 1 retard statural important,
. 2 nanismes.

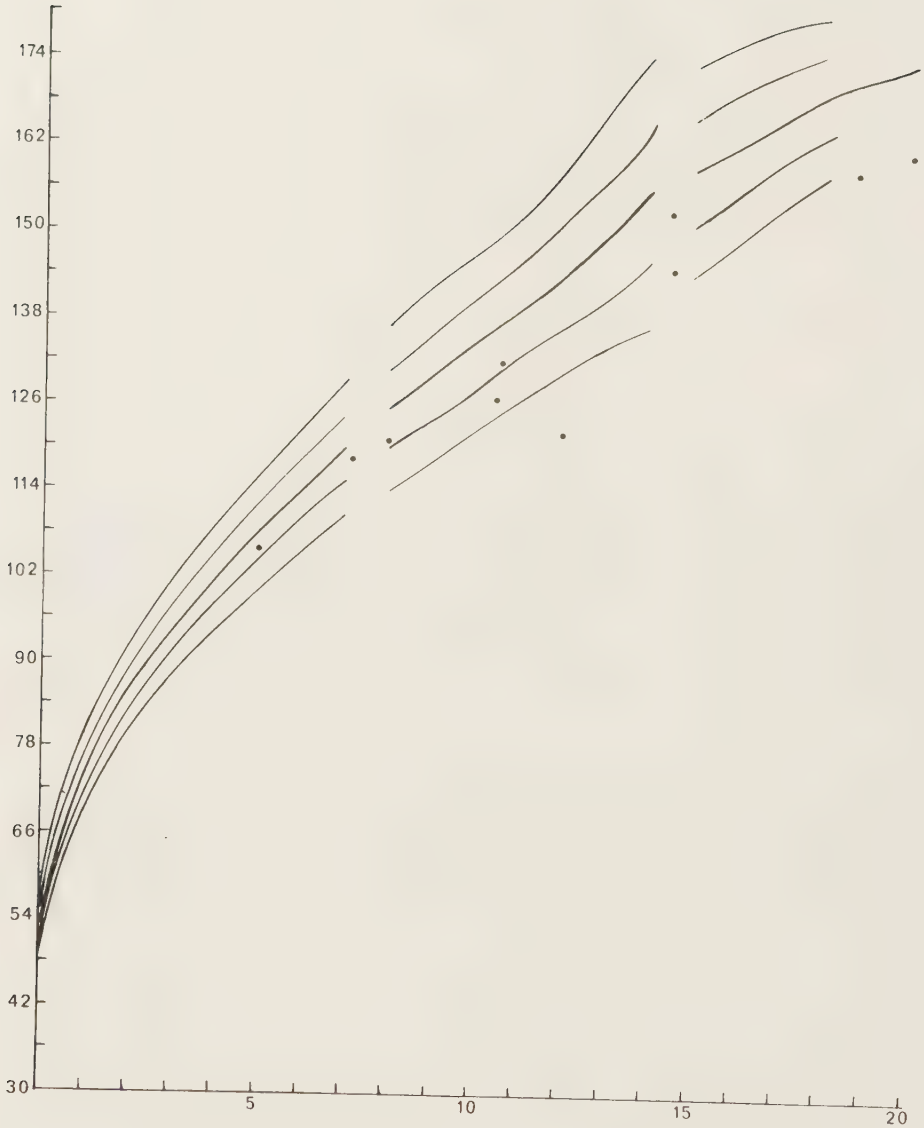


Fig. 7 .- TAILLE/AGE GARÇONS - Normes françaises

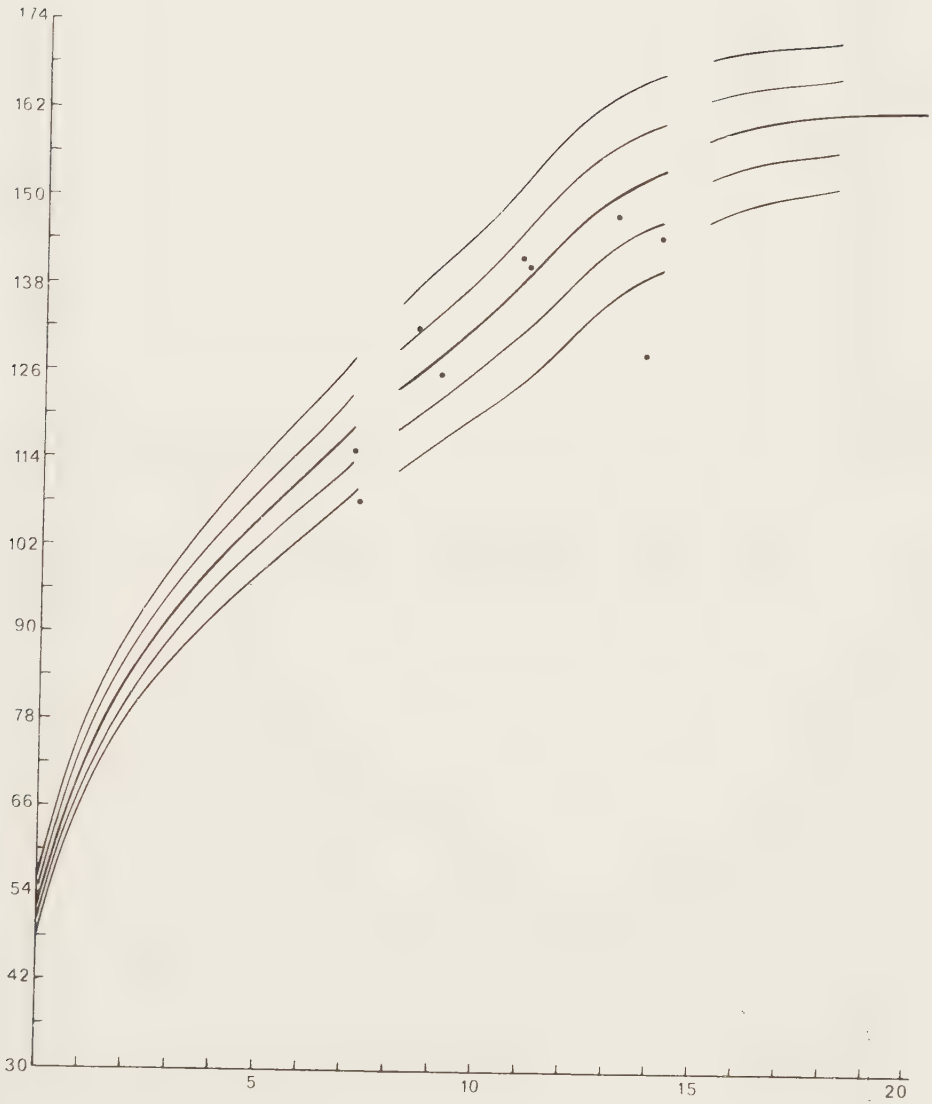


Fig. 8 . - TAILLE/AGE FILLES - Normes françaises .

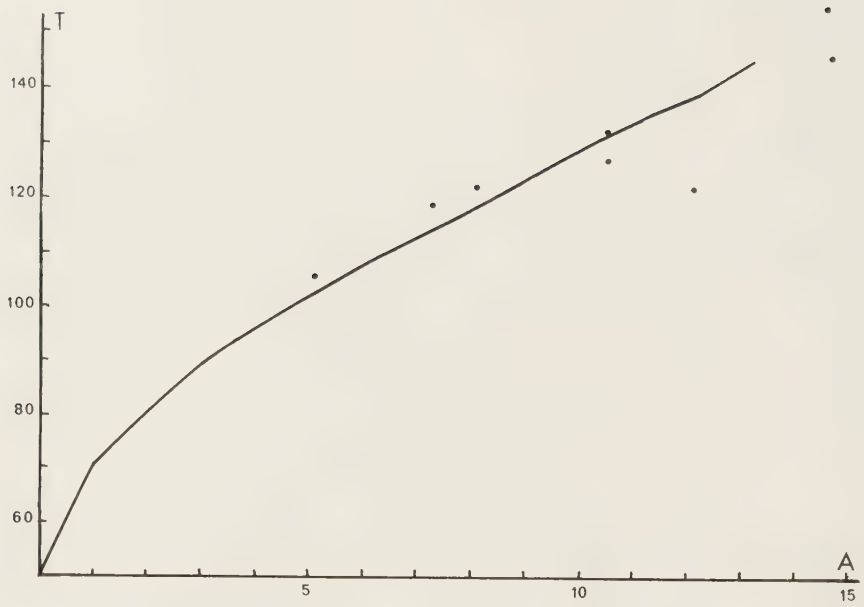


Fig. 9.- TAILLE/AGE GARÇONS - Normes siciliennes (Reggio)

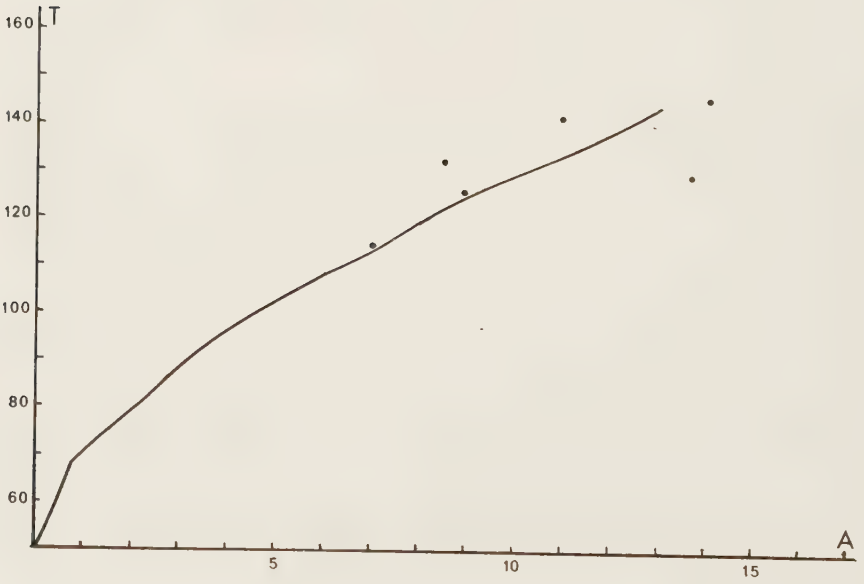


Fig. 10 .- TAILLE/AGE FILLES - Normes siciliennes (Reggio)

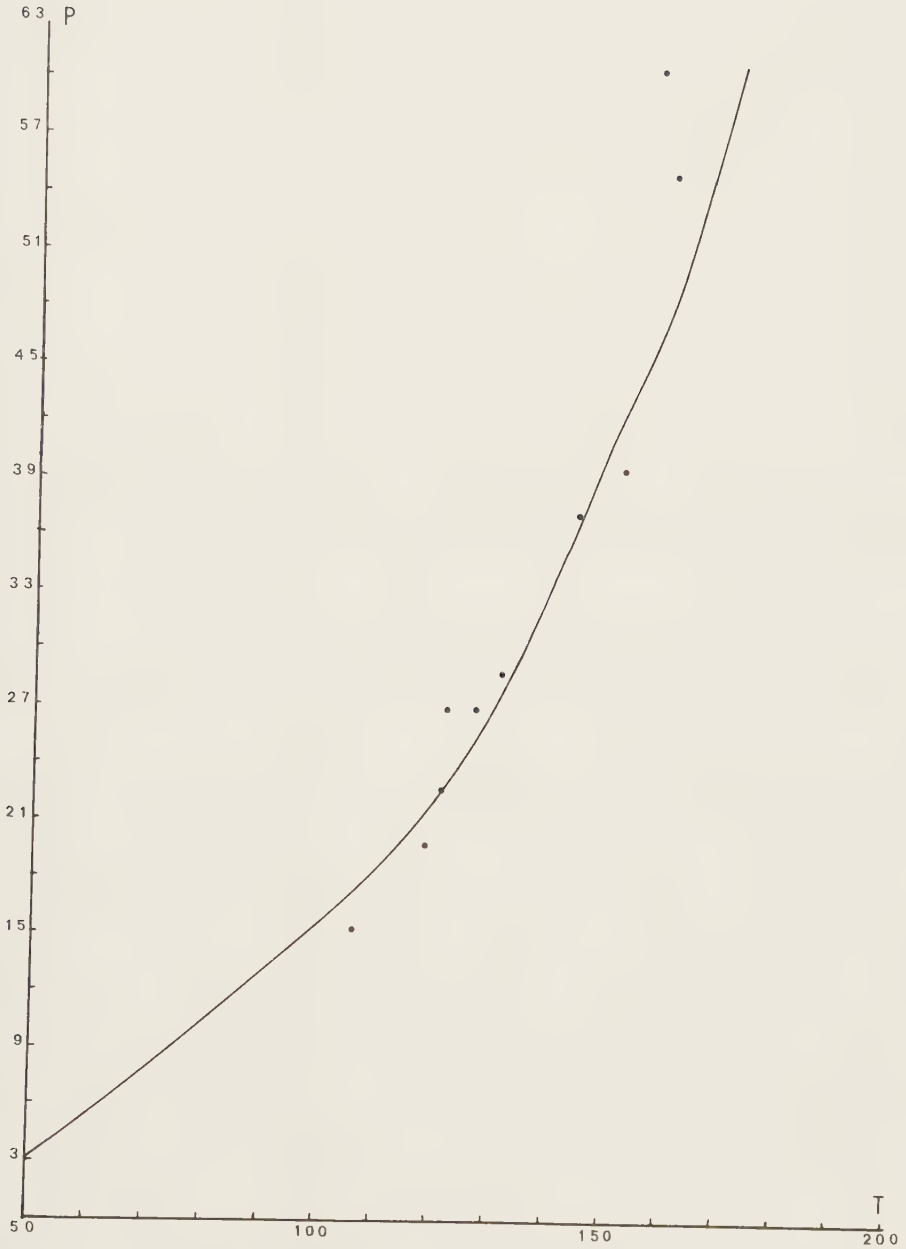


Fig. 11 . - POIDS/TAILLE GARÇONS

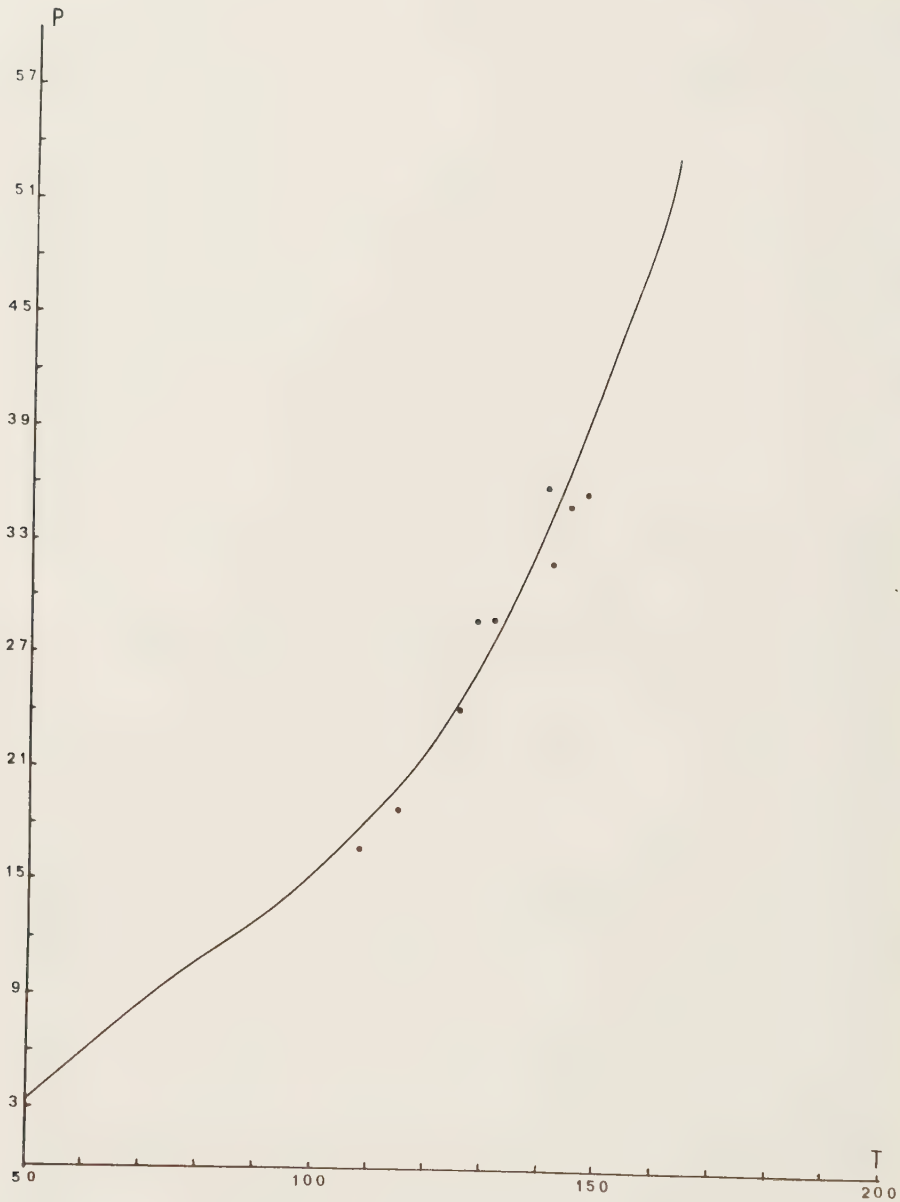


Fig. 12 . - POIDS/TAILLE FILLES

. Le poids :

1) Sur 10 garçons : (fig. 11)

. Normal (-5 % à + 5 %) : 4 cas (5, 8, 17, 19).

. Retard léger (-5 % à -10 %) : 2 cas (4, 16).

. Retard important (<- 10 %) : 1 cas (1).

. Excès pondéral (> + 5 %):3 cas (9,12, 18).

2) Parmi les 9 filles : (fig. 12),

. Normal : 5 cas (2, 3, 6, 7, 15).

. Retard léger : 2 cas (10, 13).

. Excès pondéral : 2 cas (11, 14)

Au total, sur 19 sujets étudiés, 9 ont un poids normal, 5 un retard discret, un seul une insuffisance pondérale nette ; 5 enfin présentent un poids excessif, mais chez un seul (N° 18) il s'agit d'une obésité vraie : les 4 autres enfants sont de morphologie normale et l'excès pondéral semble lié en grande partie à la volumineuse hépatomégalie dont ils sont porteurs.

. La hauteur pubienne et l'envergure sont deux témoins de la maturation squelettique faciles à mesurer. Pour éviter une énumération fastigieuse, nous en avons réuni les caractères, chez les garçons et les filles, dans le tableau VII et les fig. 13, 14, 15, 16.

Seuls trois enfants - un garçon (9) et deux filles (11, 15) - présentent un développement harmonieux de leurs différents segments. Chez tous les autres, on constate une disproportion nette qui revêt des aspects divers : elle se caractérise le plus souvent par un allongement du segment inférieur dans les 2 sexes (9 cas sur 17) et, fait curieux, par une diminution de l'envergure qui ne se voit presque que chez les garçons (5 pour une fille); ce déficit est maximum chez les plus âgés de nos malades. Une seule enfant est macroskèle ; aucun des garçons ne présente d'aspect eunuchoïde. En fait, bien que nous n'ayons pu mesurer le rapport scapulo-pelvien de ces enfants, il semble que la diminution de leur envergure soit en rapport avec une certaine étroitesse du thorax, que l'on retrouve de façon habituelle chez les garçons de notre série. Ce retard de maturation de la ceinture scapulaire, associé à une augmentation de la hauteur pubienne, semble se rapprocher des infantilismes hypophysaires de type Lorain. Nous reviendrons plus loin sur l'importance de ce fait.

Tableau VII - COMPARAISON ENTRE LA HAUTEUR PUBIENNE ET L'ENVERGURE - GARCONS ET FILLES

H. P. / E.	N	D. L.	D. I.	E. L.	E. I.	TOTAL
N	G = 1 N° 9 ; F = 2 n°11,15 — 3				G = 0 ; F = 1 n° 2 — 1	4
D. L.	G = 0 ; F = 1 n° 10 — 1			G = 0 ; F = 1 n° 13 — 1	G = 1 n° 12 ; F = 0 — 1	3
D. I.	G = 2 n°4,5 ; F = 0 — 2		G = 1 n° 16 ; F =0 — 1	G = 2 n° 8,18 ; F = 0 — 2	G = 2 n° 1,19 ; F = 0 — 2	7
E. L.					G = 0 ; F = 2 n° 3,14 — 2	2
E. I.	G = 1 n° 17 ; F = 0 — 1					1
TOTAL	7	0	1	3	6	17

LEGENDE : H.P : Hauteur pubienne — E : Envergure
N : Normale (entre +1 et -1 cm)
D.L : Déficit léger (entre -1 et -2 cm) — E.L : Excès léger (entre +1 et +2 cm)
D.I : Déficit important (supérieur à -2 cm) — E.I : Excès important (supérieur à +2cm)

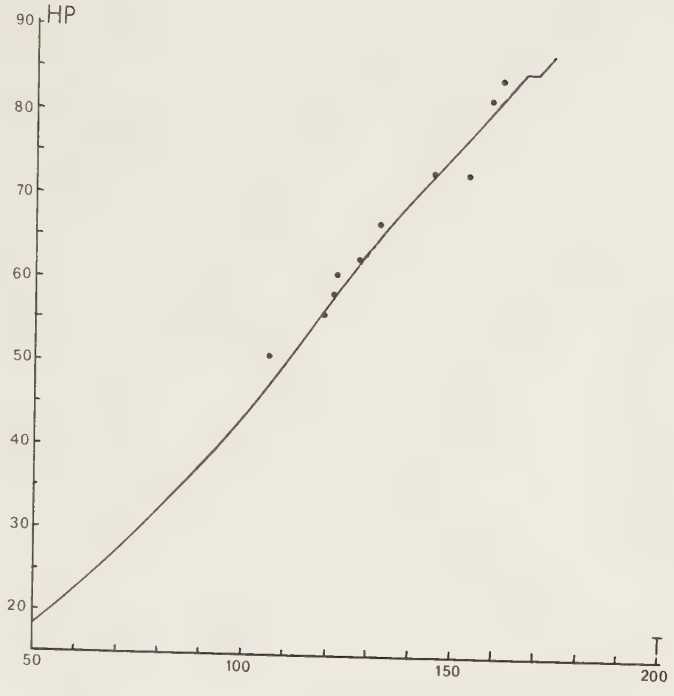


Fig. 13 .- HAUTEUR PUBIENNE/TAILLE GARÇONS

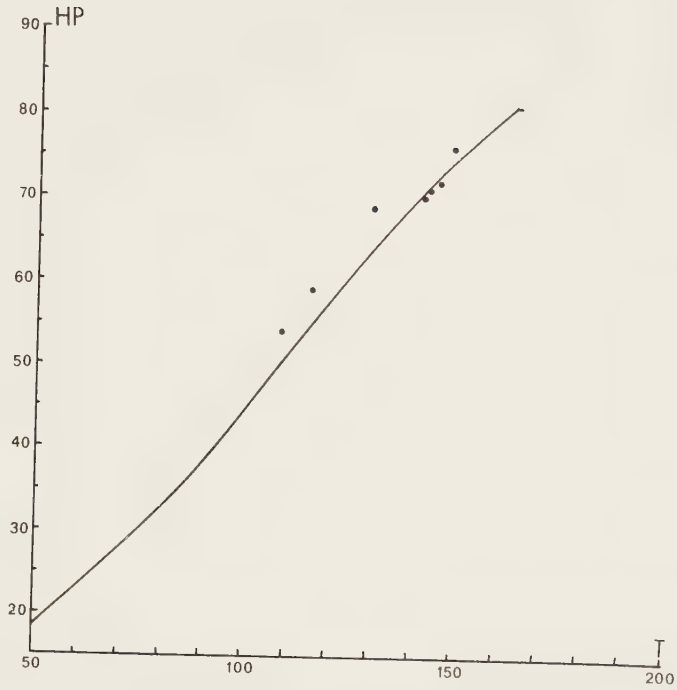


Fig. 14 .- HAUTEUR PUBIENNE/TAILLE FILLES

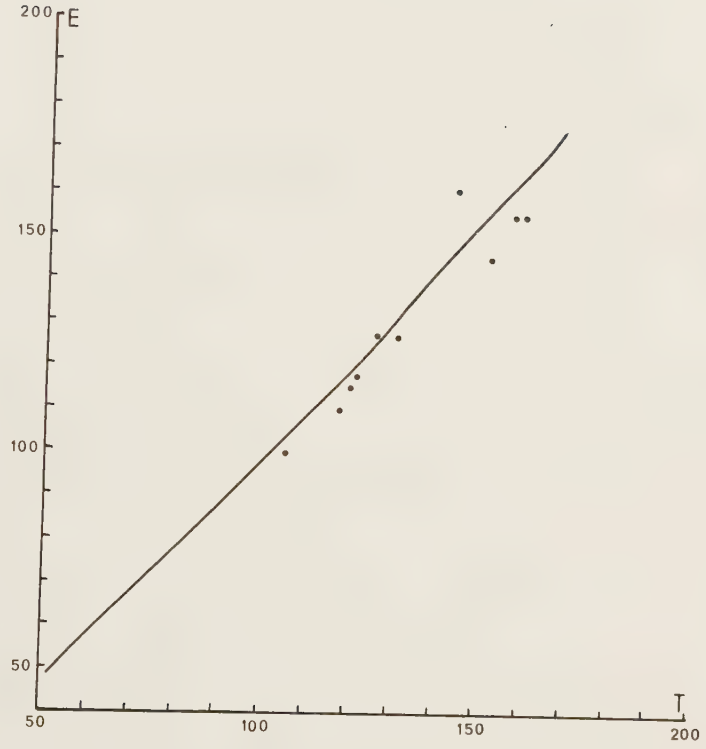


Fig. 15 . - ENVERGURE/ TAILLE GARÇONS

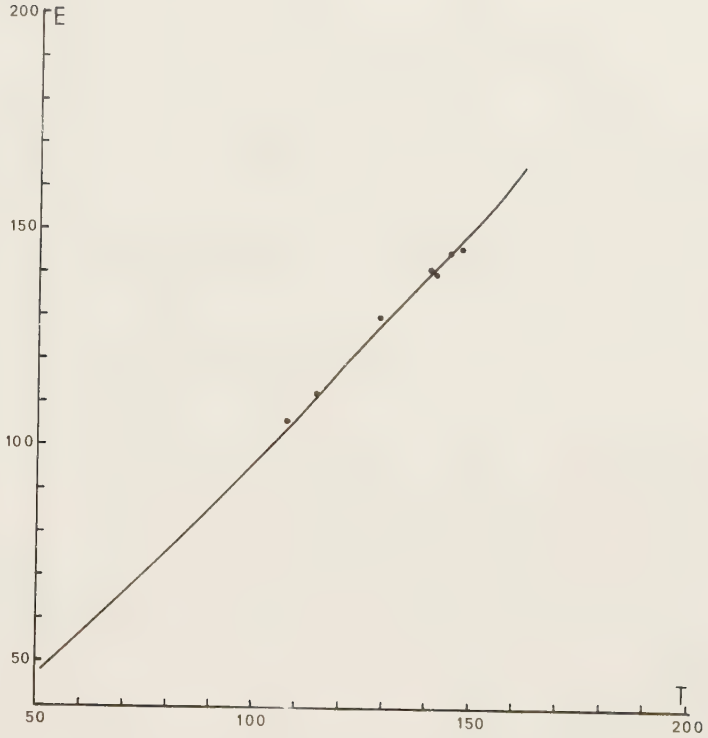


Fig. 16 .- ENVERGURE/ TAILLE FILLES

B) LE DEVELOPPEMENT SEXUEL

1°) Sur le plan clinique (Tableau VI)

Sept de nos 19 malades ont atteint ou dépassé l'âge auquel s'effectue normalement la puberté dans les régions méditerranéennes :

- 3 filles (N° 13, 14, 15) âgées respectivement de 13 ans, 13 ans 8 mois et 14 ans 1 mois :

- 4 garçons (N° 16, 17, 18, 19) : de 14 ans 6 mois à 20 ans 10 mois.

Les cinq plus jeunes ne présentent aucune ébauche de maturation sexuelle : absence de caractères sexuels secondaires, organes génitaux infantiles. On constate par ailleurs chez les deux garçons une hypotrophie testiculaire marquée, qui suscite quelque inquiétude quant à leur développement ultérieur ; il en est de même chez l'enfant MOL... (N° 12), âgé actuellement de 12 ans. Par contre, l'une des filles (N° 13) a présenté, durant la dernière année, une accélération nette de sa vitesse de croissance, et un début de développement mammaire a fait son apparition à l'âge de 13 ans 1/2 depuis notre dernier examen, avec positivité des G.T.U.

Chez les deux aînés, ARR... Roger et Sauveur, la puberté a débuté tard : à 15 ans, dans les suites de la splénectomie pour Roger ; spontanément à l'âge de 16 ans, chez Sauveur. Elle s'est achevée rapidement dans les deux cas, mais de façon incomplète.

Actuellement, la morphologie somatique et génitale de Roger est de type adulte ; la pilosité pubienne se rapproche cependant de la disposition féminine, le visage et les membres sont glabres. Chez Sauveur, l'hypogonadisme est net : en effet, si les caractères morphologiques et fonctionnels des organes génitaux sont normaux, les bourses ne sont presque pas pigmentées, les testicules sont mous, la pilosité, uniquement pubienne, est clairsemée et de disposition féminine.

2°) Les explorations biologiques

Il ne nous a pas été possible d'étudier, surtout chez les plus grands, le spermogramme, l'histologie testiculaire, ni la réactivité aux gonadotrophines. Nous ne disposons donc que des contrôles biologiques simples : le dosage des 17 C.S. urinaires et des G.T.U.

a) Les 17 CS n'ont d'intérêt que chez les deux garçons pubères, les valeurs restant à des taux infantiles chez les autres. Dans les deux cas, nous avons trouvé des chiffres anormalement bas : 3,15 ; 3, 12 ; 5,85 mg/ 24 h chez Roger, 6,7 mg/24 h pour Sauveur.

b) Les G.T.U. (Tableau XII)

Leur mesure, effectuée chez tous les enfants âgés de plus de 12 ans, donne les résultats suivants :

. Normales chez Roger ARR... (comprises entre 5 et 25 U.S.) ;

. Inférieures à 5 U.S. chez son frère Sauveur ;

. Egalement négatives chez les 5 autres enfants.

Signalons que l'enfant SAN... (N° 11) a présenté pendant quelques mois, entre 9 et 10 ans, une gonadotrophinurie transitoire entre 5 et 25 U.S. ; la mesure a par la suite toujours été négative et il n'y a eu aucune ébauche de développement sexuel.

C) CONCLUSION

L'appréciation du développement somatique et sexuel chez ces 19 sujets soumis depuis leur plus jeune âge à une thérapeutique transfusionnelle massive, fait ressortir un certain nombre d'anomalies dont l'importance est très variable d'un cas à l'autre :

- Un trouble modéré de la croissance staturale, avec ralentissement de sa vitesse qui apparaît fréquemment entre 5 et 10 ans : celle-ci n'a été accélérée de façon durable par la splénectomie que dans les deux cas où la rate était manifestement pathologique. Chez les enfants impubères, ce retard est aggravé dans tous les cas sauf un (N° 16) par l'absence de poussée pré-pubertaire.

- Des anomalies de la maturation squelettique, qui se traduisent :
  . d'un côté par un retard de l'âge osseux sur l'âge chronologique, stable dans certains cas, et d'aggravation progressive dans d'autres ;
  . de l'autre, par une dysharmonie dans le développement des différents segments du corps, rappelant les infantilismes d'origine hypophysaire.

- Un retard pubertaire évident chez 5 enfants, avec hypotrophie testiculaire en ce qui concerne les deux garçons. Ce retard a été léger dans un cas (N° 13).

- Un hypogonadisme enfin, après une puberté tardive, dans deux cas masculins : insuffisance discrète chez l'un, marquée chez l'autre.

II - LES DONNEES RECUEILLIES DANS LA LITTERATURE

De très nombreux auteurs, italiens et américains, ont abordé les problèmes que pose le développement des enfants soumis à des transfusions continues. Tous ces travaux concernent presque uniquement des sujets porteurs d'une Thalassémie majeure qui est l'anémie grave de loin la plus fréquente chez l'enfant. Olmer et Muratore, en 1963 (249), ne relèvent, dans une

revue très fouillée, que très peu d'observations ayant trait à d'autres anémies de l'enfant, et dont le nombre est encore réduit lorsque l'on considère les sidéroses d'origine exclusivement transfusionnelle.

A) LES TROUBLES DE LA CROISSANCE

Nous disposons d'une part, de nombreux travaux concernant des enfants porteurs de Thalassémie majeure, et d'autre part, d'une étude de Diamond, en 1961 (103) sur un groupe important d'anémies hypoplastiques congénitales :

1°) **Dans la Thalassémie majeure,** les caractères du développement se sont modifiés avec l'apparition de nouveaux moyens thérapeutiques. On peut distinguer, de façon artificielle, trois étapes :

a) Avant 1955, ces enfants n'étaient que peu ou pas transfusés, et tous les auteurs (Whipple et Bradford - 331 ; Gatto - 131 -...) s'accordaient pour affirmer l'existence de troubles sévères de l'évolution somatique.

b) A partir de 1956, la thérapeutique transfusionnelle commence à devenir systématique et régulière : les auteurs qui étudient cette question notent une amélioration remarquable de l'état général et du développement des enfants : c'est ce que souligne Li Moli en 1956 (208) chez les mêmes malades pour lesquels Gatto quelques années auparavant était pessimiste; Lo Jacono et coll. en 1963 (216) trouvent 25 "Tiposomes" sur 45 malades ; Gerbasi, en 1961, (145), fait des constatations analogues.

Néanmoins, malgré ce progrès, des troubles marqués du développement staturo-pondéral et squelettique persistent mais leurs caractères se sont modifiés.

Les anomalies de la croissance sont tardives : sensiblement normale chez l'enfant jeune (Erlandson et coll. - 113) ou un peu lente (Johnston - 184), celle-ci tend à se ralentir ou même à s'arrêter dans plusieurs observations.(Fink - 123;Chaptal et coll. 73-215) . Mais l'élément principal de cette hypotrophie staturale est *l'absence de poussée pré-pubertaire* (Johnston, Engle et coll. - 111).

L'âge osseux suit une évolution analogue :pratiquement normal avant l'âge de 4 ans , il prend ensuite un retard progressif de 1 à 2 ans, qui s'accentue avec le temps.(Di Francesco et Coletta - 104; Li Moli - 208). Pour Erlandson (115), ce retard serait parralèle au degré d'abaissement des 17 C.S.
La dysharmonie dans le développement des divers segments du squelette est signalée par Coletta et Schettini (cités par Orsini et coll. - 259-) et Johnston, qui remarquent l'allongement du segment inférieur du corps.

Nous mettons à part le récent travail de Kuo et coll, en 1968 (194), qui comprend les sujets les plus âgés étudiés de façon complète : les 7 malades qu'il présente (de 6 ans 1/2 à 23 ans) sont transfu-

sés depuis leur plus tendre enfance. Alors que le plus jeune a une taille supérieure à la normale (+ 1 an), les autres présentent un retard statural marqué, réalisant même dans 3 cas (18, 20 et 23 ans) un nanisme extrêmement sévère. L'âge osseux est également très en retard puisqu'il atteint à peine 13 ans chez le plus âgé de ces malades.

La troisième étape enfin, est celle de la splénectomie.

Dans les observations dont nous avons fait état jusqu'ici, un grand nombre d'enfants avait subi une splénectomie à des âges différents. Les effets de cette intervention sur la croissance ont fait l'objet d'études particulières dont les résultats sont d'ailleurs assez discordants :

- pour Smith et coll. (300), elle n'a aucun effet.
- Gerbasi (145) obtient des résultats variables d'un sujet à l'autre.
- Dans l'ensemble, pourtant, Orsini et Badetti (252) soulignent dès 1955 ses effets favorables.
- Lo Jacono et coll. (216, 217), dans les Thalassémies et les Thalasso-Drépanocytoses, confirment son utilité dans un nombre de cas non négligeable , mais n'obtiennent aucun résultat dans d'autres.

En fait, de telles divergences paraissent provenir d'une certaine confusion au départ : les enfants sont toujours considérés comme formant un groupe homogène quel que soit leur âge. Or, il est maintenant bien établi – Giraud et Orsini y ont insisté à diverses reprises (154, 156, 157; 252, 253) – que la rate de l'anémie de Cooley n'est pas hémolytique : elle le devient au cours de l'évolution , et ce n'est qu'à ce moment que s'impose la splénectomie. Il semble d'ailleurs exister une relation entre l'arrêt ou le ralentissement de la croissance et l'apparition d'un hypersplénisme. Notre observation N° 18 est, à ce propos, particulièrement démonstrative : la splénectomie, effectuée sur une rate d'allure pseudo-tumorale et nettement pathologique sur le plan fonctionnel, a permis une amélioration durable de la croissance, alors que chez les 7 autres malades, ses effets ont été éphémères et n'ont pas empêché le nanisme des observations 12 et 14, bien au contraire.

L'âge osseux subit une amélioration constante sous l'effet de la splénectomie, et tend à se rapprocher de la normale, mais il n'arrive jamais à combler son retard (Lo Jacono, 216 ; Zunin et de Toni, 342).

2°) **Parmi les 30 observations d'anémie hypoplastique congénitale** réunies en 25 ans par Diamond et coll. (103), la croissance statural a été étudiée dans 15 observations : alors que 5 enfants seulement se situent au-dessous du 10e percentile au début de leur maladie, tous les survivants, régulièrement transfusés, sont tombés à l'âge de 13 ans au-dessous du 3e percentile. L'arrêt de la croissance est progressif, se manifestant après 3 ou 4 ans ; lorsque la maturation sexuelle ne s'effectue pas, il n'y a pas de poussée pré-pubertaire.

L'âge osseux est en retard de 3 à 4 ans chez 3 filles de 14 ans sans signes pubertaires.

Ces constatations sont donc tout à fait superposables à celles que nous venons de décrire au cours de la maladie de Cooley, le dénominateur commun de ces deux affections très différentes étant la thérapeutique transfusionnelle prolongée.

B) LE DEVELOPPEMENT SEXUEL

1°) Déclenchement et évolution de la puberté

a) Au cours des traitements par transfusions répétées, plusieurs auteurs signalent l'existence d'un impubérisme chez les enfants, mais sans donner de précisions sur sa fréquence ni sur le déroulement de la puberté lorsqu'elle a lieu.

Les 17 C.S. sont restés à un taux infantile dans les observations de Kuo et de Chaptal, où l'impubérisme est constant.

Par contre, le malade de Chaptal et 4 des sujets étudiés par Kuo présentent une gonadotrophinurie.

Nous avons pu réunir dans la littérature 55 observations où l'état de l'appareil génital a été étudié à la période pubertaire : ces données, très fragmentaires, sont réunies dans le tableau VIII.ª Nous avons préféré éliminer de ce cadre les observations de Polosa (280) qui ne donne aucun détail sur la thérapeutique transfusionnelle, ainsi que trois garçons des séries de Gerbasi (145), Kuo (194) et Lo Jacono (216, 217), âgés seulement de 12 ans et pour lesquels on ne peut parler de retard pubertaire.

Ces 55 observations comprennent :

- 29 garçons, tous âgés de plus de 12 ans,
- 26 filles de plus de 13 ans

. L'immense majorité (43 cas) ne présente aucune ébauche de développement sexuel ;

. 3 enfants amorcent leur puberté : 2 garçons, de 14 ans et 15 ans 1/2, et une fille de 13 ans ;

. 1 garçon de 14 ans 1/2 est en cours de développement ;

. 8 enfants l'ont achevé : 6 filles et 2 garçons ; on ne possède malheureusement aucune précision sur l'âge de début et le déroulement de leur puberté, ni sur la morphologie des organes génitaux et la distribution des caractères sexuels secondaires.

b) Comme pour la croissance, l'effet de la splénectomie mérite d'être considéré : on retrouve ici quelques divergences, et pour Smith (300) elle n'a pas plus d'effet sur le développement génital que sur la taille, tandis que Gerbasi et Lo Jacono soulignent son efficacité indiscutable dans certains cas mais son échec dans d'autres.

En fait, là encore on doit faire la distinction entre les splénectomies précoces, réalisées sur une rate probablement peu touchée, et celles effectuées plus tard chez des sujets souvent porteurs d'une splénomégalie importante. Si nous reprenons sous cet angle l'étude du tableau VIIIa l'âge de la splénectomie est précisé dans 10 observations :

- Aucun des 3 enfants splénectomisés tôt ne présente à 14 et 15 ans respectivement, la moindre ébauche de puberté.

- Les 7 enfants dont la splénectomie a été réalisée entre 11 et 12 ans ont *tous* présenté des signes de maturation sexuelle.

Dans notre série, sur 7 enfants de plus de 12 ans, 6 ont subi une splénectomie :

- précoce (avant 10 ans) chez 5 d'entre eux :
  . l'un d'eux a présenté une puberté tardive et incomplète (N° 19),
  . une fillette montre à 13 ans 1/2, un début de développement sexuel -(N° 13) ;
- tardive, à 15 ans, chez un garçon : les premiers caractères sexuels secondaires ont fait leur apparition dans les 6 mois qui ont suivi l'intervention, et la puberté s'est déroulée de façon normale et presque complète.

Il semble donc que la splénectomie tardive, réalisée sur une rate pathologique,soit très efficace sur le développement sexuel de ces enfants. Nous reviendrons plus loin sur les mécanismes que l'on invoque pour tenter d'expliquer ces faits, et sur l'importance de la date de la splénectomie.

c) L'évolution de l'état sexuel à l'âge adulte est le troisième élément à considérer :

- Sur le plan clinique, il est intéressant de comparer la différenciation sexuelle de ces sujets, lorsque leur puberté s'est terminée, et celle des adultes qui, après un développement normal, présentent une anémie nécessitant des transfusions abondantes. Nous n'avons pu trouver dans l'un et l'autre cas qu'un nombre infime d'observations : tableau VIII a et b.

Gerbasi signale déjà en 1961 la possibilité d'une régression sexuelle chez les rares thalassémiques qui ont pu arriver à maturité.

Parmi les 8 enfants qui ont atteint ce stade, une aménorrhée s'est installée dans 2 cas féminins deux ans après l'apparition des premières règles. Un garçon transfusé jusqu'à l'âge de 13 ans seulement, pour anémie hypoplastique congénitale (Diamond), présente à 26 ans,alors que son état hématologique est satisfaisant, et que sa différentiation sexuelle est normale, une spermatogénèse insuffisante.

Chez l'adulte, sur les 7 observations que nous avons recueillies ,
- 2 ont une différenciation normale ;
- 1 femme présente une atrophie génitale ;
- 4 sujets montrent une diminution isolée de la pilosité.

Tableau VIII a - DIFFERENCIATION SEXUELLE
ENFANTS

Auteurs	Diagnostic	Nbre de cas	Sexe	Age	Durée ou nombre des transfusions	Splénectomie Age	Début puberté Age	Différenciation actuelle							
								Début	En cours	Achevée	Insuffisante	Infantilisme	Régression	17 CS	G.T.U
Seemann	Blackfan-Diamond	1	F	15	120 l.	+ 1ère enfance						+			
Chaptal et coll.	Cooley	1	M	14	⟶	+ 5ans						+		1,19	+9US
Fink	Cooley	1	M	14	> 100	+ ?						+			
Kuo et coll.	Cooley	5	M	14 1/2	⟶	+ ?						+		4,4	+
			M	16	⟶	+ ?						+		0,7	+
			M	23	⟶	+ ?						+		0	+
			F	18	⟶	+ ?						+			+
			M	20	⟶	+ ?						+			?
Wolman	Cooley	1	F	29	600 L	?	?			+					
Erlandson	Cooley	31	18 M	> 12	⟶	?	?			1		17			
			13 F	> 14	⟶	?	?			3		10	2		

(suite page 92)

Tableau VIII a - DIFFERENCIATION SEXUELLE
ENFANTS *(suite)*

Auteurs	Diagnostic	Nbre de cas	Sexe	Age	Durée ou nbre de transfusions	Splenectomie Age	Début puberté Age	Différenciation actuelle							
								Début	En cours	Achevée	Insuffisante	Infantilisme	Regression	17CS	G.T.U
Diamond	Anémie hypoplastique	7	M	19	—>	?						+			
			M	26	de 0 à 13 ans	?	?			+	+			N	
			F	14 1/2	—>	?						+			
			F	16	—>	?						+			
			F	16	—>	?						+			
			F	25	—>	?						+			
			F	25	—>	?						+			
Lo Jacono et coll.	Thalasso Drépanocytose	1	M	14 1/2	—>	?			+						
	Cooley	4	M	15	—>	+ 8ans						+			
			M	15 1/2	—>	+12 ans		+							
			F	15	—>	+11 ans	?			+					
			F	17	—>	+12 ans	?			+					

Tableau VIIIa - DIFFERENCIATION SEXUELLE

ENFANTS *(suite et fin)*

Auteurs	Diagnostic	Nbre de cas	Sexe	Age	Durée ou nbre de transfusions	Splenectomie. Age	Début puberté Age	Différenciation actuelle							
								Début	En cours	Achevée	Insuffisante	Infantilisme.	Régression	17CS	G.T.U
Gerbasi	Cooley	3	M	14	—>	+12 ans		+							
			F	13	—>	+11 ans						+			
			F	13	—>	+12 ans		+							
Total		55	29 G 26 F					3 (2 M, 1 F)	1 G	8 (2 G, 6 F)		43	2		

LEGENDE : —> = Transfusions depuis la première enfance

Tableau VIII b - DIFFERENCIATION SEXUELLE

ADULTES

Auteurs	Diagnostic	Nbre de cas	Sexe	Age	Durée ou nbre des transfusions	Etat au début des transfusions		Evolution de la puberté	Différenciation actuelle				
						Pubère	Impubère		Normale	Hypogonadisme	↘ isolée de la pilosité	17 CS	GTU
Gratecos	Myélosclérose	1	M	63	40 1 en 2ans	+			+			1,5	<5 U.S
Pedoya	Anémie refractaire	1	M	44	444tr. en 10ans	+					+		
Cleton et Block	Anémie hypoplastique	1	F	25	98tr. de 15 à 25 ans	?				Atrophie génitale			
Mills	Anémie réfractaire	1	M	25	de 12 à 25 ans		+	N	+				
Block et Coll	Anémie réfractaire	3	?	?	+++						+		

- Les investigations biologiques sont pratiquement inexistantes.

Les 17 C.S. ont été mesurés par Erlandson et coll. (115) qui les trouvent bas, mais ne précisent ni l'âge, ni le sexe, ni l'état génital de leurs malades.

En fait, les deux seules études intéressantes sont :

- celle de Gratecos (166), qui trouve des 17 C.S. effondrés chez un homme de 63 ans dont la différenciation sexuelle est par ailleurs normale ; ce taux est discutable en raison de l'âge du malade ;

- et celle de Diamond que nous citions quelques lignes plus haut, chez un homme de 26 ans, dont les 17 C.S. sont normaux et le test aux gonadotrophines positif.

Les G.T.U. - La seule observation où elles aient été mesurées est celle de Gratecos : leur taux est inférieur à 5. U.S., alors qu'il devrait être plutôt augmenté s'il s'agissait d'une andropause.

2°) Les études anatomiques

Ne possédant pas de documents personnels sur l'histologie des gonades chez ces malades, nous nous sommes tournés vers la littérature pour rechercher s'il existait une corrélation entre l'insuffisance génitale et d'éventuelles altérations histologiques des gonades.

Pagès, en 1966 (260) fait le point sur les lésions anatomiques des testicules. La surcharge ferrique, si elle a été notée par quelques auteurs (Ellis et coll. - 110 ; Cazal et coll. dans les tubes - 70 ; Cappel et coll. dans les cellules de Leydig - 57), est en règle minime ou absente, aussi bien dans l'épithélium tubulaire que dans le tissu interstitiel. Elle contraste nettement avec l'aspect dégénératif de l'épithélium séminifère, qui est fréquent : disparition de la lignée germinale, puis des cellules de Leydig et de Sertoli, en même temps que s'épaissit la paroi tubulaire et que s'installe une sclérose progressive de toute la glande. Pagès pense que ces aspects sont évocateurs d'une insuffisance hypophysaire.

Dans les observations que nous avons colligées, l'histologie du testicule a rarement été étudiée avec précision : Diamond retrouve chez son malade une insuffisance de la spermatogénèse, à la biopsie testiculaire. Kuo et coll. donnent un compte-rendu détaillé chez deux de leurs malades âgés de 16 et 23 ans, et qui présentent un infantilisme : ils décrivent une atrophie testiculaire majeure avec fibrose importante ; les tubes séminifères sont immatures, la spermatogénèse absente et les cellules de Leydig diminuées ; il existe enfin une surcharge ferrique des tubes. Ces aspects sont en faveur, selon les auteurs, d'une atteinte primitive de la gonade.

Pedoya (268) note une spermatogénèse peu active, mais où tous les stades sont présents, avec fibrose glandulaire notable, sans pigmentation.

Dans une observation de Morningstar (238), après 254 transfusions la lignée germinale a complètement disparu : l'épithélium tubulaire est réduit aux cellules de Sertoli ; il existe une fibrose modérée tubulaire et interstitielle.

Ces deux derniers auteurs ne donnent aucun détail sur l'état des cellules de Leydig.

Quant aux ovaires, les études sont inexistantes ; tout au plus signale-t-on la présence de fer dans quelques cas, localisé aux macrophages, mais aucune précision n'est donnée sur la structure même de l'ovaire.

III - CONCLUSION

Au terme de cette longue étude, et avec l'aide des renseignements que nous ont fournis les diverses observations publiées, il nous est possible de dégager les caractères généraux de la maturation somatique et sexuelle, chez les enfants porteurs d'une sidérose massive d'origine transfusionnelle :

- la croissance et la maturation squelettique présentent des perturbations nettes, variables d'un cas à l'autre, parfois sévères, et qui semblent augmenter au fur et à mesure que s'accentue la surcharge martiale.

- La différenciation sexuelle est gravement atteinte, et la majorité des enfants reste impubère ; lorsqu'elle apparaît, la puberté est le plus souvent tardive. Si la thérapeutique se poursuit, ou si elle est instaurée à l'âge adulte on peut assister, avec une fréquence qu'il est impossible d'apprécier actuellement, à une régression des caractères sexuels secondaires et parfois à une atrophie génitale.

Ces anomalies sont supportées par des lésions histologiques qui vont d'une simple insuffisance de la spermatogénèse à la disparition complète de la lignée germinale, associée ou non à la diminution de la glande interstitielle et à une sclérose extensive.

Cette atteinte génitale clinique et histologique s'accompagne enfin d'une diminution des 17 C.S. chez l'homme. D'autre part, dans deux cas, la négativation des G.T.U. permet de suggérer la participation, dans la genèse de l'hypogonadisme, d'un déficit hypophysaire mais sans que l'on puisse éliminer une altération primitive du testicule : en effet, dans plusieurs observations, des lésions testiculaires majeures s'accompagnent d'une gonadotrophinurie. Ces deux mécanismes ne s'excluent d'ailleurs pas, et le faible taux de G.T.U. observé dans ces derniers cas peut être interprété comme la réaction insuffisante d'une hypophyse lésée, à une altération primitive des gonades. Enfin, on ne peut exclure une atteinte plus haute, hypothalamique, qui expliquerait la diversité des lésions testiculaires observées et la coexistence d'altérations d'allure secondaire avec la persistance des G.T.U. Mais cette hypothèse ne repose actuelle-

ment sur aucune base précise. Quant au rôle possible de l'anémie à l'origine de ces troubles, il a été invoqué par divers auteurs ; nous reviendrons plus loin sur son importance.

Chapitre II

LA THYROIDE

I - OBSERVATIONS PERSONNELLES

A) SUR LE PLAN CLINIQUE

Aucun de nos malades ne présente de signe majeur d'hypothyroïdie ; les quelques rares manifestations qui pourraient l'évoquer sont en fait amplement expliquées par d'autres causes : l'apathie de l'enfant GA M. est liée à des troubles psychiques et affectifs ; les difficultés scolaires rencontrées par 4 enfants, n'ont rien d'étonnant, car leur scolarisation pose des problèmes en raison de leur fragilité et de leurs fréquents séjours hospitaliers.

La clinique est donc parfaitement muette.

B) LES MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES

Si l'on constate, dans la plupart des observations, un retard de l'âge osseux sur l' âge chronologique, celui-ci n'est pas spécifique et entre plutôt dans le cadre des troubles généraux du développement de ces enfants.

Par contre, il n'existe dans aucun cas d'altération dystrophique des points d'ossification.

C) LES INVESTIGATIONS BIOLOGIQUES

Elles ont été réduites au minimum chez ces enfants jeunes, et nous n'avons eu recours à l'exploration isotopique par l' 132 I que dans un cas où persistait un doute après les examens courants. Par contre, nous avons pu étudier le test de Herbert chez 5 de nos malades. Les différentes données para-cliniques sont regroupées dans le tableau IX.

Tableau IX - THYROIDE

N°	Nom	Date	S. cliniques d'hypoth.	MB	Cholestérol	PBI	VP	Test de Herbert	Fixation 132 I (%)
1	D'AN.. S	68	0	+6%	1,46	6,3	130		
2	D'AN.. A	68	0	+8%	1,36	5,1	130		
3	LLE.. C	65	0			7			
		67	0	-28%	1,40	3,6 - 3,1	N.0		15 - 20 (1h) (2h) 26 - 32 (5h) (6h)
4	D'AU.. J	67	0	+27%	1,25 - 1,65	6,4	N.0		
5	PAL.. JC	66	0		1,40 - 2	8			
		67	0	+32%	1,36	8,4	200		
		68	0		1,78	6,6			
6	GAM.. MJ	67	0	+20%	1,80	6	200		
7	PIG.. J	66	0		1,50				
		67	0		1,40 . 1,16 1,40	6,4 . 6,4 . 6,2	170		
		68	0	+9%					
8	SUE.. J	69	0		1,40	6,2	200	1,01	
9	D'AU. L	67	0	+8%	1,33	6	240		
10	SIN.. G	67	0	+15%	1,36	5,5			
11	SAN.. E	66	0		1,74				
		67	0	+4%	1,19 . 1,18 1,13	4 . 4,7 4,2	240		
		68	0		1,18	5,4 . 6,2 7,3			
12	MOL.. F	69	0		3	5,9	260	1	

Tableau IX - THYROIDE *(suite)*

N°	Nom	Date	S.cliniques d'hypoth.	M.B	Cholestérol	P.B.I.	V.P	Test de Herbert	Fixation 132 I (%)
13	SIN.. M	67	0	+12%	1,22	5,1			
14	CIC.. RM	69	0		1,40	4,6	240	0,90	Mai 1969 6 - 20 (1h) (3h) 26 (5h)
15	DAO.. G	67	0		1,26	5,2		0,91	
16	LOG.. A	66	0		2,06 - 3				
		67	0	+1%	1,52 - 1,82	7,2 - 7,6	250		
17	POR.. M	66			2,28 - 1,60	5,1			
		67		+27%	1,40	5,3	N.O		
		68	0		1,56	5,2		1,02	
18	ARR.. R	66			1,36				
		67	0	+23%	1,56	5,4			
19	ARR.. S	66		+36%	1,82 - 1,76		200		
		67	0		1,60	5,2			

N.O. = Non obtenu

1°) La cholestérolémie: contrôlée la plupart du temps à deux reprises au moins, elle est toujours dans les limites de la normale : dans les rares cas où elle dépasse 2 g., ce n'est que de façon transitoire. Dans l'observation N° 3, l'unique dosage, à 3 g. n'a pas de valeur absolue.

2°) Le métabolisme de base: c'est un des examens les plus difficiles à interpréter en pédiatrie, et donc des plus infidèles. Il est cependant toujours normal ou augmenté ; il n'est abaissé que dans un cas (N° 3).

3°) L'iodémie protidique est en fait l'élément majeur du diagnostic biologique : c'est elle qui nous a servi de critère pour décider d'une éventuelle exploration isotopique. Sa valeur se trouve dans les limites de la normale chez tous les enfants sauf un (N° 3).

4°) Le réflexogramme achiléen par contre, n'est normal que chez trois sujets (N° 1, 2 et 7). Dans les 9 autres cas où il a pu être réalisé, il est allongé de façon nettement pathologique.

5°) Le test de Herbert est normal chez les 5 malades qui en ont bénéficié.

6°) La fixation de l'I 131 enfin, étudiée dans l'observation N° 3 en raison d'un P.B.I. constamment bas avec diminution du M.B. est absolument normale. Chez l'enfant CIC... (N° 14), un contrôle effectué très récemment s'est également montré normal.

En définitive, on n'observe, chez les 19 enfants étudiés, aucun signe clinique ni biologique d'insuffisance thyroïdienne, même chez les plus âgés, dont l'évolution atteint presque 21 ans.

L'allongement isolé du réflexogramme achiléen semble pouvoir s'expliquer par la simple hypoxie musculaire, et peut-être par les autres troubles métaboliques que présentent ces sujets, d'autant plus que dans les 3 cas où le réflexogramme est normal, il s'agit de très jeunes enfants.

II - LA THYROIDE AU COURS DES SIDEROSES TRANSFUSIONNELLES

A) DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Rares sont les auteurs qui, en l'absence de toute manifestation clinique, se sont intéressés au fonctionnement thyroïdien, En dehors du métabolisme de base, trouvé normal par Pinna (276), Erlandson et coll.(115) signalent au passage l'absence d'altérations fonctionnelles du corps thyroïde chez les 31 thalassémiques qu'ils ont étudiés, mais ils ne donnent aucun détail sur les examens effectués. De même, Cleton et Block (80) dans un cas d'anémie réfractaire transfusé depuis 10 ans, ne notent pas d'anomalie.

Le seul travail intéressant dans ce domaine est celui de Kuo et coll. (194) qui, au cours d'une exploration endocrinienne chez 7 malades abondamment transfusés pour Thalassémie majeure, ont réalisé une étude biologique de la fonction thyroïdienne : la cholestérolémie est normale ; le P.B.I. n'est jamais diminué, mais par contre nettement supérieur à la moyenne dans 3 cas, alors que le taux de thyroxine circulante est toujours normal ; les auteurs suggèrent la possibilité de formation d'un composé iodé anormal dans certains cas. Cette hypothèse reste à vérifier : nous n'avons pour notre part jamais observé d'anomalie semblable.

Citons enfin l'étude de Tori et coll. (304), qui comparent les résultats du test de Hamolsky chez 2 sujets atteints de Thalassémie majeure, 25 porteurs d'une Thalassémie mineure, et 25 normaux. Les résultats pathologiques trouvés par ces auteurs ne sont probablement pas dus, comme ils le pensent, à un trouble dans le transport des hormones thyroïdiennes, mais au vice érythrocytaire lui-même, qui modifie la captation de la T3 par les hématies, rendant ce test ininterprétable. La modification apportée par Herbert est particulièrement appréciable chez ces sujets, puisqu'elle évite une telle cause d'erreur en s'adressant à la fixation par les protéines sériques ; les variantes sur résine présentent le même avantage.

Cependant, si ces quelques investigations systématiques n'ont pas montré d'altérations de la fonction thyroïdienne, nous avons relevé dans la littérature deux observations dans lesquelles est apparue une hypothyroïdie franche nécessitant un traitement substitutif. Chaptal et coll. (73, 215) décrivent, en 1963, une insuffisance thyroïdienne d'aggravation progressive, chez un enfant de 14 ans, transfusé depuis sa naissance pour une maladie de Cooley, et mort avec un tableau d'insuffisance pluriglandulaire. Les examens biologiques plaident en faveur d'une destruction thyroïdienne, car l'épreuve à la T.S.H. est négative.

Seemann, en 1967, (294) décrit un tableau clinique semblable chez une jeune fille de 15 ans atteinte d'anémie de Blackfan-Diamond ; il ne donne malheureusement aucun détail sur les tests biologiques.

B) ETUDES HISTOLOGIQUES

Les vérifications anatomiques montrent avec une grande fréquence des dépôts d'hémosidérine dans le parenchyme thyroïdien, aussi bien au cours des hémochromatoses vraies que des sidéroses simples, induites par les transfusions. (Payan et Muratore - 265 ; Cazal et Pagès - 69 ; Mac Donald et Mallory - 221 ; Olmer et Muratore - 249). Mais peu d'auteurs décrivent de façon détaillée les diverses altérations de la glande. Le fait le plus constant est la surcharge de l'épithélium folliculaire, qui semble s'installer assez rapidement (Dubin - 108 ; Péan - 267 ; Napolitano et Mazzolini - 240 ; André - 4 ; Oliver - 247) ; son intensité est très variable selon les malades. On ne trouve jamais de fer dans la colloïde ni de nécrose cellulaire, mais parfois de légers dépôts d'hémosidérine dans le tissu interstitiel.

La sidérose thyroïdienne semble grossièrement parallèle à la quantité de fer transfusée et à la durée de l'évolution : elle est nulle dans l'observation de Casteret -(64), qui concerne un tout jeune enfant. Mais ce n'est pas une règle absolue, et Cappel, chez un malade ayant reçu 415 l. de sang en 12 ans, ne constate qu'une surcharge thyroïdienne modérée.

Enfin, on peut observer des aspects histologiques de thyroïde peu fonctionnelle, avec de grosses vésicules à épithélium cubique, remplies de colloïde.

L'état du stroma conjonctif n'est par contre pratiquement jamais étudié. Dans les quelques observations que nous avons réunies, l'histologie du corps thyroïde est assez détaillée par certains auteurs. La majorité des cas ne montre pas de sclérose interstitielle, et l'on ne trouve de l'hémosidérine dans le stroma que lorsque la surcharge a été importante. (23, 42, 57, 64, 177, 268, 331, 334, 337).

Engle et coll. (111) signalent la présence d'une augmentation du tissu conjonctif de soutien. Oliver (247) décrit également une fibrose légère après 217 transfusions.

Mais les deux observations les plus intéressantes sont celles de Cazal (70) chez le malade de Chaptal, et de Seemann, car on a la notion d'une insuffisance thyroïdienne majeure sur le plan clinique. L'histologie, dans ces deux cas, montre une destruction pratiquement complète du corps thyroïde qui est envahi par une sclérose massive ; il existe d'ailleurs une atrophie glandulaire.

III - COMMENTAIRES

Nos propres données et les renseignements souvent fragmentaires que nous a fournis la littérature, ne sont pas assez homogènes pour qu'on puisse en tirer des conclusions définitives. Nous pouvons néanmoins dégager de ces études quelques points positifs.

. En premier lieu, l'extrême rareté des manifestations cliniques d'insuffisance thyroïdienne, même lorsque la surcharge hémosidérinique est importante.

. Il faut souligner, d'autre part, que dans les deux cas où s'est révélée une hypothyroïdie clinique, l'étude histologique a mis en évidence une sclérose glandulaire massive, sans nul doute responsable de ces manifestations : cette constatation jointe à la négativité de l'épreuve à la T.S.H. dans un cas, est en faveur de l'origine primitive de l'insuffisance thyroïdienne dans ces deux observations.

. Enfin, si l'accumulation d'hémosidérine dans le parenchyme glandulaire peut sembler grossièrement parallèle à l'importance des transfusions, il n'existe aucune relation entre le nombre ou la durée de celles-ci et l'apparition de manifestations cliniques et biologiques, ou de la sclérose : ces altérations sont peut-être dues à la sidérose (nous y reviendrons), mais leur apparition et la rapidité de leur installation tiennent au terrain sur lequel elles évoluent.

Chapitre III

LA CORTICO-SURRENALE

I - OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous n'avons observé chez aucun de nos malades le moindre signe évocateur d'une insuffisance surrénale : l'état général est satisfaisant, la tension artérielle normale dans tous les cas ; la pigmentation elle-même, d'un gris ardoisé, est très différente de la teinte bronzée que prennent les téguments au cours de la maladie d'Addison.

C'est donc aux examens biologiques que nous nous sommes adressés pour mettre en évidence une atteinte infra-clinique du cortex surrénal par trois méthodes :

- l'étude de l'élimination basale des 17 C.S. et des 17 OH. C.S.,
- le test de Thorn intraveineux ;
- le test à la Métopirone.

A) LES TAUX URINAIRES DE BASE

Nous avons souligné au début de ce travail les multiples écueils auxquels se heurtent les tentatives pour établir les valeurs normales chez l'enfant ; il est donc impossible d'affirmer sur ces seules données l'existence d'une insuffisance surrénale, mais ces dosages prennent par contre une certaine valeur lorsqu'on les confronte avec les épreuves dynamiques. Aussi, nous a-t-il semblé intéressant de les réunir dans le tableau X, et de les comparer avec les valeurs trouvées chez nos témoins (fig. 1-2 et 17-18).

1°) Chez les 17 enfants impubères

a) Les 17 OH. C.S.

Ils montrent dans l'ensemble des valeurs normales ; remarquons toutefois qu'entre 11 et 16 ans, les taux d'élimination chez nos malades dont plusieurs présentent un retard pubertaire, sont un peu inférieurs à l'ensemble des témoins.

Tableau X - SURRENALES

N°	Nom	Date	TAUX DE BASE		
			Créatinine	17 CS	17 OH
1	D'AN.. S	68	0,2	0,7	0,47
2	D'AN.. A	68	0,2	0,9	1,1
3	LLE... C	66	0,4	0,56	2,73
		67	0,4 - 0,7	0,62 - 1,8	0,65 - 0,96
4	D'AU.. J	67	0,5 -	1,59 - 1,12	1,40 - 3,3
5	PAL.. JC	67	0,6 - 0,4	1,48 - 1,3	1,22 - 1,3
		68	0,7 - 0,5 - 0,5	1,4 - 0,5 - 0,9	3 - 1,6 - 1,9
6	GAM.. MJ	67	0,7 - 0,5	1,05 - 0,6	,68 - 1,74
		68	0,6	1,6	1,9
7	PIG.. J	67	0,3 - 0,67	2 - 1,5	3,75 - 3,5
		68	0,5	1,65	1,5
8	SUE.. JC	69	-	4,4	1,8
9	D'AU.. L	67	1,1 -	4,12 - 2	2,55 - 1,7
10	SIN.. G	67	0,8 - 0,3	4,8 - 2,8	1,8 - 1,1
11	SAN.. E	67	0,8 - 0,5 - 1	1,6 - 1,36 - 5,3	3,44 - 1,6 - 3,2
		68	1,4	2,2	3,2
12	MOL.. F	69	0,6	1	1,4
13	SIN.. M	67	0,7 - 0,7	5,1 - 3,96	2,1 - 3,6
14	CIC.. RM	69	1	1,4	3,5
15	DAO.. G	67	0,6 - 1,1	1,31 - 3,62	1,84 - 4,1
		68	0,5	0,7	1,9
16	LOG.. A	67	0,83 - 0,8	1,75 - 1,75	1,75 - 2
17	POR.. M	66	1,05	6,4	5,84
		67	0,8 - 0,5	0,47 - 0,9	3,47 - 1,6
		68	1,2	3,2	4,2
18	ARR.. R	67	1,1 - 0,5 - 1,4	3,15 - 3,12 - 5,85	2,5 - 7,6 - 4,23
19	ARR.. S	68	1,2	6,7	2,4

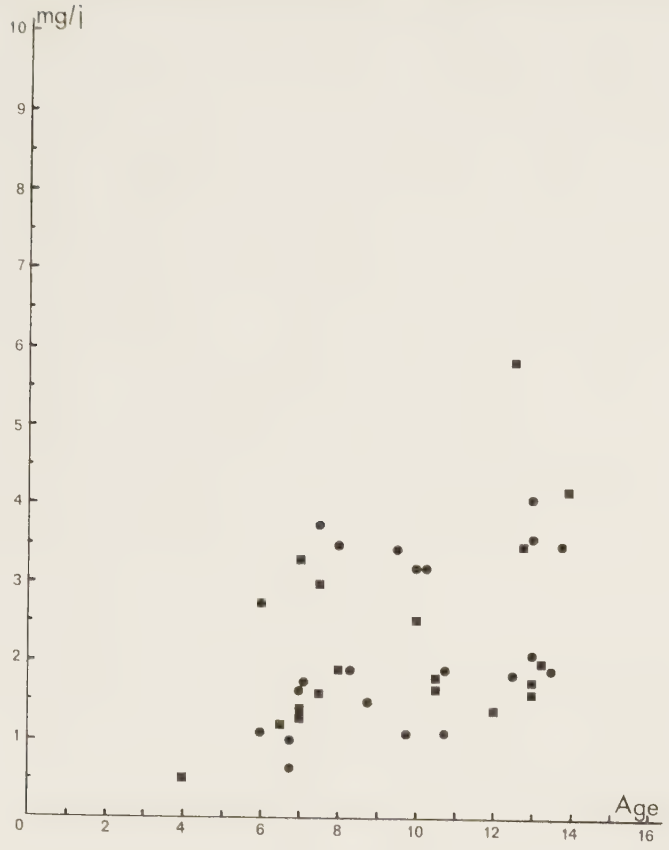


Fig. 17 . - 17 OH. TAUX DE BASE CHEZ 17 MALADES

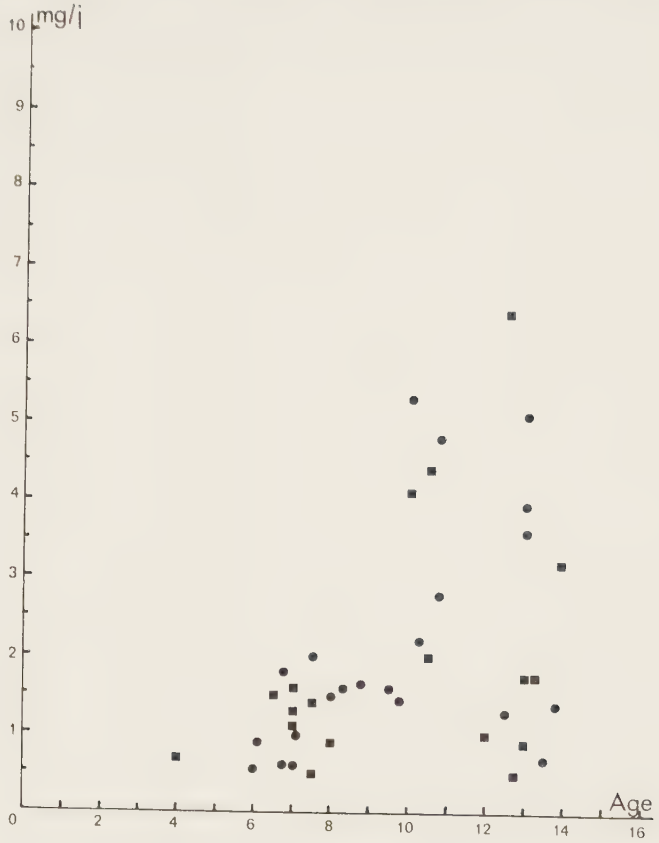


Fig. 18 . - 17 C.S. TAUX DE BASE CHEZ 17 MALADES

b) les 17 C.S.

Ils sont souvent nettement plus bas que ceux des sujets normaux, mais sans être effondrés : ils semblent traduire un retard de maturation de la fonction androgénique aussi bien testiculaire que surrénalienne et non une insuffisance surrénale ; d'ailleurs, les 8 valeurs inférieures à 2 mg que l'on note dans le groupe d'enfants entre 12 et 14 ans, ne sont pas constantes chez le même sujet et sont la plupart du temps encadrées par des taux plus élevés : ainsi les taux de base ne montrent dans aucun cas une défaillance surrénale majeure.

2°) Les deux aînés

Ils sont plus intéressants car leur puberté est achevée.

- Les 17 OH. sont normaux chez Roger ; ils sont par contre franchement bas chez Sauveur.

- Les 17 C.S. sont nettement au-dessous des valeurs normales pour tous deux et surtout chez Sauveur qui a dépassé 20 ans : chez ce dernier, la diminution importante des 17 C.S. et des 17 OH. fait évoquer la possibilité d'une atteinte surrénale.

B) LE TEST DE THORN

Utilisable à tous les âges, il fournit des renseignements beaucoup plus précis que les simples dosages statiques. Les résultats obtenus chez nos malades sont réunis dans le tableau XI : la créatininurie nous a servi de moyen de contrôle pour apprécier la diurèse des 24 heures, et nous avons éliminé les tests négatifs au cours desquels elle avait baissé de façon sensible par rapport à la veille. Dans les cas où elle n'a pas été dosée, nous avons exigé une diurèse sensiblement égale.

Le test de Thorn a été effectué chez 17 de nos malades ; chez deux d'entre eux il a été répété au bout d'un an environ.

Si l'on considère les variations des 17 OH. C.S. urinaires après perfusion d'A.C.T.H., les réponses obtenues au cours de ces 19 épreuves se répartissent en 3 groupes :

. Bonnes (augmentation égale ou supérieure à 100%) : 14 cas
. Insuffisantes (augmentation inférieure à 100 %) : 3 cas (N° 56, 13, 14)
. Nulles : 2 cas (N° 4 et 6)

Cependant l'analyse des résultats doit faire légèrement modifier ces données : en effet, si au cours de la plupart des tests dans les deux derniers groupes, les 17 C.S. montrent une évolution semblable à celle des 17 OH., ils augmentent dans l'observation N° 6, de façon très importante (290 %), témoignant ainsi d'une bonne réactivité de la cortico-

Tableau XI - SURRENALES

N°	Nom	Date	TEST DE THORN					
			AVANT			PENDANT		
			Créatinine	17 CS	17 OH	Créatinine	17 CS	17 OH
1	D'AN.. S	68						
2	D'AN.. A	68	0,2	0,9	1,1	0,3	2,5 (+280)	3,2 (+190)
3	LLE.. C	67	0,4	0,62	0,65	0,5	1,93 (+211)	1,68 (+158)
4	D'AU. J	67	0,5	1,59	1,40	0,3	0,96 (-40)	0,59 (-58)
5	PAL.. JC	67 (a)	0,6	1,48	1,22	0,77	1,27 (-14)	5 (+302)
		68 (b)	0,7	1,4	3	0,6	1,6 (+14)	5,5 (+83)
6	GAM.. MJ	67	0,7	1,05	1,68	0,5	4,1 (291)	1,13 (-33)
7	PIG.. J	68	0,5	1,65	1,5	0,8	3,6 (+118)	8,8 (+487)
8	SUE.. JC	69		4,4	1,8		10,2 (+132)	3,9 (+117)
9	D'AU.. L	67						
10	SIN.. G	67	0,8	4,8	1,8	0,8	5,4 (+12)	4,5 (+150)
11	SAN.. E	67	0,5	1,36	1,6	0,9	3,25 (+139)	21,4 (>500)
12	MOL.. F	69	0,6	1	1,4	0,8	1,2 (+20)	4,2 (+200)
13	SIN.. M	67	0,7	5,1	2,1	0,7	4,4 (-14)	2,9 (+38)
14	CIC.. RM	69	1	1,4	3,5		2,8 (+100)	6,6 (+88)
15	DAO.. G	68	0,5	0,7	1,9	0,7	1,9 (+171)	8,6 (+353)
16	LOG.. A	67	0,83	1,75	1,75	0,92	3 (+71)	7,5 (+324)
17	POR.. M	67 (a)	0,5	0,9	1,6	1,2	4,12 (+358)	9,6 (+500)
		68 (b)	1,2	3,2	4,2	1	6,2 (+94)	14,2 (+238)
18	ARR.. R	67	0,5	3,12	7,6	2	8 (+153)	15,2 (+100)
19	ARR.. S	68	1,2	6,7	2,4	0,8	5,9 (-12)	8,7 (+262)

Le nombre entre parenthèses représente la variation en pourcentage par rapport à la valeur de départ.

Tableau XII - SURRENALES et HYPOPHYSE

N°	Nom	Date	TEST A LA METOPIRONE						G.T.U
			AVANT			APRES			
			Créatinine	17 CS	17 OH	Créatinine	17 CS	17 OH	
1	D'AN.. S	68	0,2	0,7	0,47	0,5	0,6 (-14)	1,2 (+155)	< 5
2	D'AN.. A								
3	LLE.. C	66							< 5
		67	0,70	1,80	0,96	0,4	1,12 (-32)	8 (>500)	
4	D'AU.. J	67		1,12	3,3		2,1 (+91)	6,9 (+109)	
5	PAL.. JC	67 (a)	0,6	1,48	1,22	0,5	0,97 (-34)	16,2 (>>500)	
		67 (b)	0,4	1,3	1,3	0,6	0,87 (-33)	4,5 (+246)	< 5
		68 (c)	0,5	0,5	1,6	0,5	2,5 (+400)	3,3 (+106)	
6	GAM.. MJ	67	0,5	0,6	1,74	0,4	0,6 (0)	3,3 (+89)	
7	PIG.. J	67	0,67	1,5	3,5	1,1	1,7 (+13)	7,9 (+97)	< 5
		68							< 5
8	SUE.. JC	69		4,4	1,8		12 (+173)	8 (+344)	
9	D'AU.. L	67		2	1,7		3,5 (+57)	9,5 (+459)	
10	SIN.. G	67	0,3	2,8	1,1	0,7	6,6 (+136)	7 (>500)	< 5
11	SAN.. E	67	1	5,3	3,2	0,5	4,2 (-21)	6,05 (+89)	< 5 +25 -50 + 5 -25 < 5
		68							< 5
12	MOL.. F	69	0,6	1	1,4	0,8	2,1 (+110)	3,7 (+164)	
13	SIN.. M	67	0,7	3,96	3,60	0,3	13,7 (+246)	3 (-17)	< 5
14	CIC.. RM	69	1	1,4	3,5	0,9	5,5 (+293)	6,8 (+94)	< 5
15	DAO.. G	67	1,1	3,6	4,1	1,3	3,5 (-3)	13,9 (+239)	
		68							< 5

Tableau XII - SURRENALES et HYPOPHYSE *(suite)*

N°	Nom	Date	TEST A LA METOPIRONE						G.T.U
			AVANT			APRES			
			Créatinine	17 CS	17 OH	Créatinine	17 CS	17 OH	
16	LOG.. A	67	0,8	1,75	2	1	2,09 (+19)	32,08 (>>500)	< 5
17	POR.. M	66 (a)	1,05	6,4	5,84	1,02	4,36 (-32)	8,26 (+41)	< 5 < 5
		67 (b)	0,8	0,47	3,47	0,9	2,2 (+368)	4,18 (+20)	< 5
		68 (c)	1,2	3,2	4,2	1,4	6,5 (+103)	10,3 (+145)	
18	ARR.. R	67	1,4	5,85	4,23	1,4	2,62 (-55)	17,19 (+306)	+ 5 -25
19	ARR.. S	69							< 5

Le nombre entre parenthèses représente la variation en pourcentage par rapport à la valeur de départ.

surrénale ; les 17 OH., pour des raisons inconnues,ne se sont pas modifiés.

Les résultats sont donc :

. Bons : 15
. Insuffisants : 3
. Nuls : 1

Remarquons enfin que dans l'observation N° 19,si les taux d'élimination basale sont abaissés, la réponse à l'A.C.T.H. est par contre tout à fait satisfaisante.

C) LE TEST A LA METOPIRONE

Il est soumis à des impératifs d'exécution et d'interprétation encore plus sévères que le test de Thorn, car les causes d'erreurs y sont plus fréquentes ; en effet, le produit étant administré par voie buccale, il faut que la tolérance et l'absorption digestive soient bonnes ; de plus, le blocage de la synthèse du cortisol doit être complet dans tous les cas. Aussi doit-on exiger, outre une technique parfaite, un taux d'augmentation très bas pour pouvoir affirmer la négativité du test. La réaction de la surrénale se produit soit le jour même, soit le lendemain de l'administration de la Métopirone, et la seule valeur retenue est la plus élevée.

21 épreuves sont interprétables chez 18 malades : les réponses sont classées en 3 catégories selon le taux d'augmentation des 17 OH. C.S. (tableau XII) :

. Bonnes	: (augmentation supérieure ou égale à 100 %)....	14
. Insuffisantes	: (augmentation inférieure à 100 %) ..... (N° 6, 7, 11, 13, 14, 17a, 17 b)	7
. Nulle	:	0

Mais ici comme pour le test de Thorn, l'examen des 17 C.S. montre une augmentation très largement supérieure à celle des 17 OH. dans 3 cas (13, 14, 17 b) : on peut donc considérer le test comme positif, ce qui porte :

. à 17 le nombre des bonnes réponses,

. et à 4 celui des réactions insuffisantes.

D) ETUDE COMPARATIVE DES DEUX TESTS

L'absence de réponse nulle lors du test à la Métopirone permet d'éliminer chez tous nos malades une insuffisance surrénale sévère.

Dans l'observation N° 4, où le test de Thorn était négatif, l'épreuve à la Métopirone est normale.

Les 3 enfants dont la réaction à l'A.C.T.H. est insuffisante, montrent également une réponse normale à la Métopirone à la même époque. (5c, 13, 14).

En définitive, la surrénale réagit de façon rigoureusement normale chez tous nos malades, à une stimulation par l'A.C.T.H. soit endogène, soit exogène. La variabilité des résultats obtenus par l'une et l'autre de ces techniques doit inciter à une extrême prudence et la négativité d'un test, si elle n'est pas soigneusement contrôlée, ne saurait suffire pour affirmer une insuffisance surrénale. Tout au plus peut-on évoquer chez certains sujets, une "paresse" surrénale.

II - LA FONCTION SURRENALE AU COURS DES SIDEROSES TRANSFUSIONNELLES

A) LES DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Quelques observations seulement en font état dans la littérature :

1°) **Les taux de base** des 17 OH. sont normaux dans les observations d'Erlandson (115) et de Justin-Besançon et coll.(187), ainsi que chez le malade de Chaptal et coll. (173, 215) dont les fonctions génitale et thyroïdienne étaient pourtant gravement altérées ; Kuo (194), chez tous ses patients, trouve des valeurs normales pour 17 K.G.S.

Par contre, les 17 C.S. et les 17 OH. sont nettement insuffisants chez le malade de Gratecos (166), et effondrés chez une femme de 25 ans explorée par Cleton et Block (80). Dans l'observation de Mme Modigliani (236 ; obs. N° 25), les taux de base sont misérables et les épreuves de stimulation médiocres, mais l'âge avancé et l'état de cachexie de la malade rendent ces résultats ininterprétables.

2°) **Les épreuves dynamiques** effectuées par ces auteurs montrent :

- une augmentation insuffisante des 17 OH. plasmatiques après A.C.T.H. intraveineuse chez 4 des malades explorés par Kuo, mais les 17 K.G.S. urinaires augmentent normalement après Métopirone ;

- Dans les observations de Chaptal et de Justin-Besançon, le test de Thorn est normal ;

- La réponse est à la limite inférieure de la normale pour les deux tests chez le malade de Gratecos ; elle est nulle dans l'observation de Cleton.

B) L'ETUDE HISTOLOGIQUE

De nombreux compte-rendus anatomiques décrivent l'état des surrénales chez des patients dont la thérapeutique transfusionnelle a été très variable.

Les résultats de ces travaux sont tous concordants, et résumés par Olmer et Muratore (249) et Pagès (260). Le cortex surrénal est presque toujours infiltré d'hémosidérine, à des degrés divers ; cette surcharge affecte essentiellement la glomérulée où elle peut être massive, parfois la couche externe de la fasciculée, mais elle peut dans quelques rares cas, envahir toute la glande (Wyatt - 337) ; la médullaire est respectée la plupart du temps.

Fait important, ces aspects peuvent s'observer au cours d'affections très diverses, hémolytiques ou non, et dont le seul lien est la nécessité de transfusions multiples : maladie de Cooley (70, 110, 111, 123, 177, 331, 334), anémies réfractaires diverses (247, 268, 293), anémies hypo ou aplastiques (57), anémies "dysgénératives" (337), maladie de Blackfan-Diamond (294), hémopathies malignes (337) ; ils sont identiques chez l'enfant et l'adulte.

Par contre, un certain degré de surcharge ferrique est nécessaire, et l'enfant de 3 ans 1/2 étudiée par Casteret (64) ne présentait aucune anomalie histologique.

L'existence d'une fibrose glandulaire est notée sans autre précision par Engle (111) ; Cleton et Block (80) observent une sidérose massive avec fibrose extensive et atrophie des surrénales chez deux jumelles dont l'une est décédée dans un tableau évocateur d'insuffisance surrénale et dont l'autre, qui présente un tableau biologique caractéristique avait été améliorée par le traitement substitutif. Whipple (331) et Wyatt (337) ont constaté, chacun dans un cas, une atrophie des surrénales en l'absence de toute manifestation clinique d'hypofonctionnement.

III - CONCLUSION

La confrontation des constatations cliniques, biologiques et histologiques, fait ressortir l'extrême résistance du cortex surrénal et l'absence de toute corrélation entre une sidérose qui peut être massive, au point d'entraîner une atrophie glandulaire, et l'apparition de signes d'insuffisance surrénale qui, même sur le plan biologique, sont exceptionnels : cette défaillance ne s'est manifestée que chez une malade de Cleton (peut-être deux) alors que la glande était envahie par une fibrose sévère surajoutée à la sidérose ; le malade de Wyatt par contre, avec les mêmes aspects mais sans fibrose, ne présentait aucun signe d'hypofonctionnement surrénalien. Comme pour la thyroïde, il semble donc exister une relation entre l'importance de la sclérose glandulaire et l'apparition de perturbations fonctionnelles cliniques ou biologiques.

Chapitre IV

L'ANTE-HYPOPHYSE

Ce chapitre est le plus bref de notre étude en raison de la pauvreté des moyens dont nous disposions, pour explorer la fonction hypophysaire : son étude directe grâce au dosage radio-immunologique des différentes stimulines sera bien sûr du plus haut intérêt.

Signalons, comme d'ailleurs dans toutes les observations d'hémochromatose, l'absence de diabète insipide.

I - OBSERVATIONS PERSONNELLES

A) LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Aucune n'est spécifique d'une insuffisance hypophysaire : elles sont liées au déficit des glandes cibles. Nous avons vu qu'il n'existait pas de troubles cliniques en dehors de l'hypogonadisme, qui semble d'origine haute.

B) LES EPREUVES BIOLOGIQUES

Elles ne comprennent, outre l'exploration de la thyroïde et de la surrénale, que le dosage biologique des G.T.U et le test à la Métopirone. Les résultats de ces mesures ont déjà été étudiés dans les chapitres précédents, mais nous voudrions les reprendre ici sous un autre angle : celui du fonctionnement hypophysaire (Tableau XII, p. 112)

1°) L'absence, à l'état basal, de troubles patents thyroïdiens ou surrénaux, laisse soupçonner l'intégrité, tout au moins partielle, des fonctions thyréotrope et corticotrope.

2°) Les G.T.U.

Elles sont actuellement négatives chez les 5 enfants impubères âgés de plus de 13 ans ; et, ce qui est plus grave, elles se sont négativées chez le plus âgé (N° 19), dont l'hypogonadisme est marqué, alors que chez son

..re (N° 18) qui ne présente que des signes discrets d'hypo-androgénie, elles sont comprises dans les limites normales entre 5 et 25 U.S.

Nous avons constaté enfin, depuis notre dernier examen, l'apparition d'une gonadotrophinurie entre 5 et 25 U.S. chez les deux sœurs SIN... (N° 10 et 13), actuellement âgées respectivement de 12 et 14 ans 1/2, avec, nous l'avons dit, un début de développement mammaire chez l'aînée. Il est à noter que les besoins transfusionnels de ces deux enfants sont modérés, et qu'elles ont reçu, ainsi que l'enfant DAO... (N° 15), des quantités de sang très inférieures à celles des autres patients, même plus jeunes (tableau I).

3°) Le test à la Métopirone

Sur les 21 tests effectués chez 17 de nos malades, on peut conclure à une "réserve hypophysaire normale en A.C.T.H." dans 16 cas, soit 14 enfants. Les résultats se répartissent de la façon suivante :

. Un seul test	:	positif	: 12
		insuffisant	: 3 (N° 6, 7, 11)
. Plusieurs tests	:	tous positifs	: 1 (N° 5)
		un seul négatif	: 1 (N°17)

La raison de l'absence d'augmentation des 17 OH.. dans certains cas nous échappe, mais la vivacité de la réponse des 17.C.S. témoigne d'une sécrétion normale d'A.C.T.H.

Que doit-on penser des 3 réponses insuffisantes ? A vrai dire peu de chose, et l'observation N° 17 est un exemple frappant : le premier test est négatif, les deux suivants positifs. Aussi n'a-t-on pas le droit, en l'absence de nouveaux contrôles, d'affirmer chez ces 3 malades une insuffisance de la fonction corticotrope hypophysaire ; de plus, la Métopirone agissant probablement par un relais hypothalamique (Gilbert-Dreyfus - 150), il serait difficle, même devant un test négatif, d'incriminer l'atteinte hypophysaire plutôt qu'une altération des structures diencéphaliques.

Ainsi, si la positivité des tests permet chez la majorité de nos malades, d'affirmer l'intégrité de la "réserve hypophysaire" en A.C.T.H., seule l'évolution ultérieure permettra de savoir chez les 3 autres, si la fonction corticotrope est altérée.

4°) En définitive, chez nos 19 malades, l'étude des différentes fonctions hypophysaires ne permet pas de tirer de conclusions définitives, et n'autorise que des constatations grossières et provisoires :

- la fonction gonadotrope est absente chez 4 enfants dont le retard pubertaire est net, et vient d'apparaître chez une cinquième à l'âge de 14 ans 1/2 ; elle a régressé chez l'aîné de ce groupe âgé actuellement de 21 ans.

- La sécrétion d'A.C.T.H. est normale pour 14 d'entre eux, impossible à apprécier actuellement chez 3 autres.

- Quant aux autres fonctions, les renseignements ne peuvent être qu'indirects :

  + l'absence d'insuffisance thyroïdienne implique une sécrétion normale ou sub-normale de T.S.H.

  + la S.T.H. aurait été particulièrement intéressante à étudier. L'absence de troubles graves de la croissance laisse soupçonner une sécrétion suffisante de somathormone ; par contre, nous l'avons vu, l'aspect morphologique de certains sujets rappelle les infantilismes hypophysaires de type Lorain.

II - DONNEES DE LA LITTERATURE

A) SUR LE PLAN CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Il n'existe aucune observation d'insuffisance hypophysaire globale, clinique ou para-clinique. Les explorations fonctionnelles sont d'ailleurs très réduites, se bornant habituellement à celle de la fonction gonadotrope. Quelques auteurs (Cleton, Pedoya) signalent sans autre précision l'absence d'hypopituitarisme chez leurs malades.

- La sécrétion de T.S.H. est obligatoirement suffisante à l'état basal, chez les sujets dont la fonction thyroïdienne est respectée. Dans les deux cas où l'on a décrit un myxœdème, seule l'observation de Chaptal et coll. comporte des renseignements biologiques permettant d'affirmer la déchéance thyroïdienne ; mais les lésions histologiques sont telles dans celle de Seemann, que là encore, l'origine primitive de l'hypothyroïdie est pratiquement certaine. Cependant, ces faits n'excluent pas une insuffisance hypophysaire.

- La "réserve hypophysaire en A.C.T.H." n'est étudiée que par Gratecos qui trouve une réponse limite à un seul test, et par Kuo qui note une réponse normale chez ses 7 malades.

- La gonadotrophinurie, nulle dans l'observation de Gratecos, est présente chez les sujets explorés par Kuo et par Chaptal.

- La S.T.H. enfin a été mesurée par la technique radio-immunologique après stimulation par l'insuline, chez 5 des 7 malades de Kuo :

  . le taux de base est normal dans tous les cas ;

  . la réponse à l'hypoglycémie insulinique est normale dans les 3 cas où la glycémie a baissé dans des proportions suffisantes, et chez deux des trois patients dont la glycémie s'est peu modifiée.

B) LES LESIONS HISTOLOGIQUES DE L'ADENO-HYPOPHYSE

Elles sont représentées par une sidérose épithéliale en général diffuse, respectant la post-hypophyse, et constituée par de fines granulations d'hémosidérine dispersées dans le cytoplasme. Le degré de cette surcharge est très variable (absente après 94 l. de sang chez un malade de Cappel), mais en général proportionnel au nombre des transfusions. L'hémosidérine ne semble pas avoir la plupart du temps de préférence pour un type cellulaire particulier, sauf dans certaines observations où elle prédomine dans les cellules acidophiles (Cazal - 70 ; Pedoya - 268) ; l'augmentation des cellules eosinophiles, en l'absence de toute infiltration ferrique, est notée par Casteret ; dans certains cas enfin, on a décrit une diminution des cellules chromophobes. Aucun auteur ne signale de fibrose hypophysaire.

III - CONCLUSION

Ces quelques données ne fournissent que des indications très sommaires sur l'état fonctionnel de l'anté-hypophyse. La perte de la fonction gonadotrope est une éventualité certaine ; mais dans ces cas, nous ne possédons pas de renseignements sur l'état histologique de l'hypophyse. Par contre, les observations de Kuo et de Chaptal montrent qu'une sidérose même importante est compatible avec une sécrétion normale des hormones hypophysaires. Et si l'on peut avoir parfois un doute sur l'intégrité absolue de la fonction corticotrope, la S.T.H. et la T.S.H. par contre ne semblent pas touchées même au cours d'hémochromatoses graves.

Chapitre V

METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

I - OBSERVATIONS PERSONNELLES

Les examens simples effectués chez nos malades pour tenter d'analyser la fonction des parathyroïdes, devaient nous réserver quelques surprises. (Tableau XIII).

A) SUR LE PLAN CLINIQUE

Aucun enfant ne présente de signes fonctionnels qui pourraient faire soupçonner une insuffisance parathyroïdienne (paresthésies, sensations d'engourdissement des doigts...). A fortiori, nous n'avons jamais observé de manifestations de type tétanique. Par contre, l'examen clinique montre dans l'observation N° 12 un signe de Chvostek bilatéral.

Soulignons enfin, la fréquence extrême de fractures pathologiques dans l'observation N° 19 (14 en 3 ou 4 ans), et une fracture dans l'observation N° 16.

B) LES RADIOGRAPHIES DU SQUELETTE

Elles font apparaître chez la majorité de nos malades, des remaniements osseux importants. Si les altérations sont absentes chez les deux plus jeunes, on observe dans les autres cas des aspects analogues, à des degrés divers :

- Microgéodes nombreuses, qui prédominent sur les os courts (métacarpiens, métatarsiens et phalanges) et sur les vertèbres, mais peuvent s'étendre aux os longs des avant-bras (Obs. N° 11 et 18), au crâne (N° 18) ou à l'ensemble du squelette (N° 5 et 19) ;

- Atrophie avec amincissement des corticales au niveau des os longs, dans la plupart des observations.

Tableau XIII - METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

N°	Nom	Manifestations cliniques	Radiographies du squelette	Calcémie mg / l	Phosphorémie mg / l	Calciurie mg /kg/24h	E. M. G.
1	D'AN.. S	0		90			
2	D'AN.. A	0	Normal	92	45		
3	LLE... C	0	Normal	92	44		
4	D'AU.. J	0	- Atrophie corticale - Microgéodes des extrémités	94	53		Anomalies non spécifiques
5	PAL.. JC	0	- Microgéodes diffuses	87 - 88 97	49 - 49 57	2,5	Normal
6	GAM.. MJ	0	- Normal	98	49	3 - 6,6	
7	PIG.. J	0		94	45	3	Normal
8	SUE.. JC	0	- Ostéoporose légère diffuse - Microgéodes des extrémités - Travées spongieuses épiphysaires	97	51		Normal
9	D'AU. L	0	- Ostéoporose cortico-trabéculaire - Microgéodes diffuses surtout sur les os courts.	94	44		Normal
10	SIN.. G	0	- Atrophie corticale - Microgéodes des extrémités	78	52		
11	SAN.. E	0	- Atrophie corticale - Microgéodes des extrémités et avant-bras	97 - 102	46 - 66	1,3 - 1,9	Normal

N°	Nom	Manifestations cliniques	Radiographies du squelette	Calcémie mg / l	Phosphorémie mg / l	Calciurie mg/kg/24 h	E. M. G.
12	MOL... F	Chvostek +	- Microgéodes minimes des mains	54 - 60	100 - 104	0,66	Spasmophilie
13	SIN.. M	0	- Atrophie corticale - Déminéralisation légère diffuse.	77	49		
14	CIC.. RM	0	- Quelques stries pseudo-fissuraires	69- 70- 70	72 - 79 - 80	0,4 - 0,8	
15	DAO.. G	0	- Ostéo-atrophie cortico-trabéculaire modérée des vertèbres et os courts	92	52	5,4	
16	LOG.. A	1 fracture pathologique	- Ostéo-atrophie corticale des mains avec microgéodes	84 - 105	55 - 68,5	0,5 - 0,9	
17	POR.. M	0	- Rares microgéodes au niveau des phalanges	86	44	0,8	
18	ARR.. R	0	- Ostéoporose importante - Microgéodes nombreuses aux avant-bras et au crâne.	90 - 90	41 - 53	0,8	
19	ARR.. S	14 fractures pathologiques	- Ostéoporose diffuse avec multitude de microgéodes disséminées.	78 - 78	47 - 59	1,5	

- Ostéoporose enfin, chez un certain nombre de patients (N° 8, 13, 18, 19): cette déminéralisation diffuse vient se surajouter aux modifications précédentes.

Notons enfin, dans les observations N° 12 et 14, l'absence quasi complète d'anomalies radiographiques, aux âges respectifs de 12 ans et 13 ans 8 mois.

Quoi qu'il en soit, aucune de ces altérations squelettiques ne semble correspondre à une insuffisance parathyroïdienne.

C) LES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

1°) **La calcémie et la phosphorémie** sont des épreuves grossières mais fidèles, suffisantes pour pouvoir affirmer la présence d'un trouble sérieux du métabolisme phospho-calcique, mais ne permettant par contre en aucun cas de l'éliminer : de multiples facteurs interviennent en effet au niveau des nombreux compartiments de l'organisme, pour maintenir une calcémie et une phosphorémie normales, au détriment souvent de certains secteurs.

. Dans un nombre assez élevé d'observations, nous notons une tendance nette à l'hypocalcémie, constatée :

- une seule fois sur 2 dosages dans l'observation N° 16,
- deux fois sur 3 dans l'observation N° 5,
- à toutes les mesures dans les observations N° 12, 14, 18, 19.

Cette diminution, modérée le plus souvent (calcémie entre 80 et 90), est nettement plus importante dans les observations N° 10, 12, 13, 14, 19.

. L'hyperphosphorémie existe également dans plusieurs cas :

- avec calcémie normale : observations N° 4, 8, 11, 15,
- avec tendance hypocalcémique légère : observations N° 5, 10, 16, 18,
- avec hypocalcémie marquée : observations N° 12, 14, 19.

Chez ces trois derniers malades la calcémie est basse et la phosphorémie constamment très élevée.

2°) **La calciurie** a été mesurée à plusieurs reprises ; normale chez les plus jeunes enfants, elle est en général basse chez les autres : si on ne peut lui accorder de signification en tant que symptôme isolé la plupart du temps, et sans régime contrôlé, elle prend une valeur toute particulière dans les observations N° 12 et 14 ; l'aîné de nos malades (N° 19) présente une calciurie normale à un seul dosage.

3°) L'électromyogramme enfin, effectué chez certains (observations N° 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12), montre dans une observation (N° 12) des signes nets de spasmophilie qui s'accentuent lors de l'hyperpnée et de la manœuvre de Trousseau ; il est normal dans toutes les autres.

D) COMMENTAIRES

Il ressort des différentes investigations, qu'un nombre élevé de nos malades présente des troubles nets et complexes du métabolisme phospho-calcique ; si ces anomalies, souvent opposées en apparence, ne permettent pas le plus souvent de mettre en cause de façon formelle la fonction parathyroïdienne, il nous est cependant possible, pour trois sujets, d'affirmer une hypoparathyroïdie, modérée dans l'observation N° 19, sévère chez les deux autres (12 et 14). Nous n'avons pu réaliser d'exploration par le 45 Ca, qui aurait apporté de précieux renseignements sur l'état des différents compartiments. Les deux enfants les plus sévèrement atteints ont par contre subi une épreuve de perfusion calcique sous régime fixe à 800 mg de calcium (Tableaux XIV et XV).

1) Chez l'un d'eux, MOL ... François, le simple régime carencé a entraîné une nette remontée de la calcémie, qui passe de 50 - 60, à 80 mg/l, et une chute de la phosphorémie de 100 à 78 mg/l : il semble donc que les parathyroïdes soient encore capables de quelque réaction.

2) En fait, cette activité reste très limitée chez l'un et l'autre. En effet :

. Si la calcémie s'élève normalement sous l'effet de la perfusion, la phosphorémie ne se modifie pas chez François, et monte de 30 % environ chez Rose-Marie, mais en partant d'un taux de base très élevé ;

. Le taux de réabsorption des phosphates, qui aurait du augmenter dans de larges proportions si les parathyroïdes avaient réagi normalement, se maintient à sa valeur de départ, et a même tendance à baisser chez François ;

. La rétention du calcium injecté enfin, est très élevée chez ces deux enfants : 81 % chez François ; 85 % chez Rose-Marie.

Par contre, si la fonction parathyroïdienne est défaillante, l'activité du système hypocalcémiant, avec en tête la calcitonine, paraît conservée : la correction de l'hypercalcémie se fait de façon satisfaisante ; cette action pourrait peut-être expliquer la chute paradoxale du T.R.P. dans l'observation N° 14 au cours de la perfusion. Il est enfin intéressant de noter l'absence de déminéralisation osseuse sur les radios du squelette chez ces deux malades : on est tenté de la rapprocher de leur insuffisance parathyroïdienne ; ils présentent en effet une hémochromatose sévère dont on connaît l'ostéoporose, en sus des lésions propres à la Thalassémie.

Tableau XIV - EPREUVE DE PERFUSION CALCIQUE: MOL... F. (n° 12) {1}

Jours	SANG {2}			URINES				
	Calcémie	Phosphorémie	Créatininémie	Volume (ml)	Calciurie	Phosphaturie	Créatininurie	T.R.P.
J - 2				750	40 mg/l 30 mg/24 h	800 mg/l	1000 mg/l	
J - 1	80	78	12	750	27 mg/l 20 mg/24h	800 mg/l	1100 mg/l	89 %
J.8h	80	78	12	De 8h à 20 h 900	270 mg/L 240 mg/12h	700 mg/l	930 mg/L	89 %
J. 12h								
J. 16h	111	-	-					
J. 20h	138	88	13					
J.+1 8h	60	80	19	De 20 h à 8 h 350	160 mg/l 56 mg/12 h	600 mg/l	1.350 mg/l	92 %

{1} S = 0,95 m2 ; Régime : 800 mg Ca
800 mg P.
1440 mg Ca^{++} I.V. (1500 mg/m2)

{2} mg/l

Tableau XV - EPREUVE DE PERFUSION CALCIQUE : CIC ... R.M. (n° 14) [1]

Jours	SANG [2]			URINES				
	Calcémie	Phosphorémie	Créatininémie.	Volume (ml)	Calciurie	Phosphaturie	Créatininurie	T. R. P.
J - 2	70	80	6,5	965	12,5 mg/l 12 mg /24h.	420 mg/l	480 mg/l	94 %
J - 1	70	78	5	1000	23,7 mg/l/24h	715 mg/l	560 mg/l	92 %
J. 8 h.	59	70	6,5	De 8 h à 20 h 1.300	122,5 mg/l 159,2 mg/12 h	273 mg/l	160 mg/l	87 %
J. 12 h.	105	70						
J. 16 h.	124	80						
J. 20 h.	111	105		De 20h à 8 h 550	218 mg/l 119,9 mg/12h	434 mg/l	500 mg/l	94 %
J + 1 8h.	85	82	7					

[1] S = 1,1 m2 , Régime 830 mg Ca
930 mg P
1500 mg Ca^{++} I.V. (1500 mg/m2)

[2] mg/l.

II - LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE AU COURS DES SIDEROSES TRANSFUSIONNELLES

A) LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Chaptal et coll. (73 , 215) sont les seuls auteurs à les avoir constatées : il s'agit dans leur observation, d'une hypoparathyroïdie sévère avec manifestations tétaniques liées à une hypocalcémie grave.

B) LES SIGNES BIOLOGIQUES

Dans cette même observation, l'exploration du métabolisme calcique permet à Chaptal d'affirmer l'insuffisance parathyroïdienne, et de mettre en évidence un trouble associé de l'absorption intestinale du calcium.

D'autres auteurs ont également mesuré les taux sanguins et urinaires du calcium et du phosphore chez des sujets polytransfusés :

. De Toni, en 1955 (302), dans une revue générale sur la Thalassémie majeure, fait état des observations de Romeo et coll. selon lesquels, malgré un bilan calcique positif, la fixation osseuse du calcium et du phosphore serait abaissée ; il existerait en outre une diminution de l'absorption de la vitamine D. Mais les auteurs ne donnent aucune indication sur la responsabilité d'éventuelles transfusions, et attribuent ces troubles à la Thalassémie elle-même.

. Wyatt et Goldenberg (336) chez une malade traitée pour anémie réfractaire, trouvent la calcémie et la phosphorémie normales ; de même, Whipple et Bradford (331) chez un enfant de 2 ans 1/2, et Howell et Wyatt chez une fillette de 13 ans, après 225 transfusions (177).

. Dans l'observation de Justin-Besançon (187), la calcémie et la phosphorémie sont normales, mais il existe une hypercalciurie importante majorée par la vitamine D.

. Erlandson et coll. (114) trouvent chez 8 thalassémiques une hypocalcémie avec hypocalciurie.

. Dans les observations de Choremis et coll. (77), calcium et phosphore sanguins sont tous deux abaissés.

. Enfin, Seeman (294) signale une hypocalcémie terminale chez une enfant de 15 ans ayant reçu 120 l. de sang pour anémie de Blackfan-Diamond.

C) LES MODIFICATIONS RADIOLOGIQUES DU SQUELETTE

Elles sont complexes, et, comme nous le verrons dans la dernière partie de cette étude, d'interprétation souvent délicate.

1°) **On connaît,** depuis la première observation de Cooley, les lésions radiologiques des os, devenues maintenant bien classiques, au cours des Thalassémies (6, 12, 53, 155, 302, 303) ; elles sont d'ailleurs pour la plupart communes à toutes les anémies hémolytiques (Bismuth et Benacerraf - 25) :

. déminéralisation diffuse du squelette ;

. aspect microgéodique des os courts, au niveau des extrémités surtout ;

. amincissement des corticales des os longs avec élargissement du canal médullaire ;

. altérations fréquentes du cartilage de conjugaison, avec stries radiaires au niveau des métaphyses, qui témoignent d'un trouble de la croissance ;

. au niveau du crâne enfin, élargissement parfois considérable du diploé frontal avec images en poils de brosse caractéristiques.

Tous ces aspects sont liés, selon la plupart des auteurs, à une hyperplasie médullaire considérable, conséquence de l'hémolyse permanente.

Avec l'avènement de la thérapeutique transfusionnelle systématique, ces aspects, autrefois très précoces, ne se voient plus chez le tout jeune enfant (104-158), mais ils n'ont pas disparu pour autant : si les modifications radiologiques des os mettent plus longtemps à apparaître, (peut-être par freinage de l'activité érythroblastique de la moëlle), elles finissent par revêtir, chez l'enfant plus grand, un aspect tout à fait comparable à celui que nous venons de décrire, comme en témoignent nos observations. La splénectomie ne semble avoir aucune action sur ces altérations osseuses (131, 132, 145). Avec l'âge enfin, l'ostéoporose s'accentue, devient majeure, et les fractures pathologiques ne sont pas rares à ce stade (113, 302 ; nos observations N° 16 et 19).

2°) **Cependant,** depuis que le traitement des anémies par les transfusions régulières s'est généralisé, on a vu apparaître, au cours d'affections diverses ne comportant pas d'hyperplasie médullaire, et notamment au cours d'anémies aplastiques, des altérations radiologiques se traduisant par une ostéoporose plus ou moins importante, parfois massive, et également responsable de fractures pathologiques et de tassements vertébraux :

. Justin-Besançon et coll. (187) au cours d'une anémie réfractaire normoblastique ;

. Moiraghi et Moiraghi (237) au cours d'une anémie aplastique ;

. Diamond et coll. (103), chez des enfants atteints d'anémie hypoplastique congénitale.

Le seul lien unissant ces différents malades est la thérapeutique transfusionnelle prolongée .

3°) **Ces constatations** nous amènent donc à dissocier les modifications osseuses que l'on observe au cours des anémies :

. Certaines altérations sont liées sans aucun doute, quel qu'en soit le mécanisme intime, à la maladie hémolytique : ostéo-atrophie cortico-trabéculaire, élargissement du diploé, microgéodes ; leur importance est parallèle au degré de l'anémie et à l'activité érythropoïétique de la moëlle.

. Mais la déminéralisation diffuse des os, qui certes fait partie du tableau des anémies hémolytiques, ne trouve pas là sa seule explication : elle s'accentue avec le temps,alors que se poursuit le traitement par transfusions, et apparaît dans les autres anémies qui normalement ne comportent pas ce type de manifestations. Elle semble ainsi sensiblement parallèle au degré de surcharge ferrique.

D) LES ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

La littérature est assez pauvre en observations, aussi bien en ce qui concerne la structure osseuse que l'état des parathyroïdes.

1°) **Les caractères histologiques des os** n'ont été étudiés avec quelque précision que dans les anémies hémolytiques congénitales. A côté de l'hyperplasie considérable et d'allure parfois pseudo-tumorale de la moëlle osseuse, on observe des modifications de la structure même de l'os : élargissement des systèmes haversiens, formation de travées osseuses radiaires, processus de résorption osseuse où n'interviennent pas toujours les ostéoclastes, pauvreté des réactions ostéoblastiques.

2°) **Les parathyroïdes** n'ont été trouvées que rarement :

. Wyatt (337), ne note pas de modifications chez des malades transfusés pour anémie dysgénérative ou hémopathie maligne.

. Witzleben et Wyatt par contre (334),découvrent une surcharge hémosidérinique massive des cellules principales chez cinq thalassémiques.

. Dans l'observation de Chaptal et coll. enfin, les parathyroïdes, non retrouvées lors de l'autopsie, avaient selon tout probabilité subi le même sort que la thyroïde, transformée en un bloc scléro-sidérotique.

III - CONCLUSION

Les différents travaux effectués au cours des surcharges ferriques par transfusions chez des sujets porteurs d'affections hématologiques très diverses, font ressortir des troubles fréquents et parfois précoces du métabolisme phospho-calcique,troubles qui, au premier abord, apparaissent dissociés :

- Les perturbations biologiques témoignent dans plusieurs cas d'une insuffisance parathyroïdienne parfois évidente ailleurs plus fruste.

- Le squelette au contraire montre toujours, sauf dans nos observations 12 et 14, des lésions opposées à celles que l'on trouve habituellement au cours des hypoparathyroïdies : on observe en effet, surajoutée aux signes de la maladie originelle, une déminéralisation qui tend à s'accentuer au cours de l'évolution. Nous reviendrons plus loin sur l'interprétation possible de cette dissociation apparente.

- Quant aux descriptions histologiques, elles sont trop pauvres pour qu'on puisse tenter une corrélation anatomo-clinique valable.

Chapitre VI

LE METABOLISME GLUCIDIQUE ET LE PANCREAS

I - OBSERVATIONS PERSONNELLES

Leur étude repose essentiellement sur les données biologiques.

A) LES MESURES STATIQUES

Nous avons appliqué sur les résultats obtenus chez nos malades, les mêmes méthodes d'analyse statistique que pour les témoins.

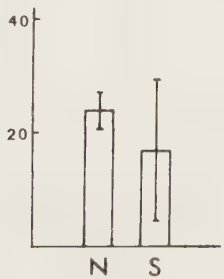
1°) La glycémie

Aucun des enfants étudiés ne présente actuellement de diabète avéré, mais l'un d'eux (N° 17), après des épisodes de glycosurie intermittente, a vu apparaître un diabète authentique au cours d'un traitement corticoïde imposé par une péricardite aiguë. L'équilibre a été rapidement obtenu par l'insuline, et cette thérapeutique a pu être interrompue après arrêt de la corticothérapie. Actuellement, sans traitement depuis 2 ans, et sans régime particulier, la glycémie à jeûn est normale et on n'a plus jamais noté de glycosurie.

2°) L'insulinémie

Les 31 dosages effectués à l'état basal chez nos malades nous ont montré une valeur moyenne de l'insulinémie à jeûn égale à 17 $\pm$ 6,13 µu/ml ; limites de confiance : 29,5 et 4,5 µu.

Fig. 19 [1]



Bien que ce taux soit très nettement inférieur à celui des sujets normaux, la différence n'est pas significative sur le plan statistique (fig. 19) car la dispersion des valeurs chez nos malades est très importante : les chiffres extrêmes sont 3 et 52 µu/ml.

Notons cependant que 21 dosages sur 31 nous ont montré un taux d'insuliné-

[1] N = Sujets normaux
S = Sidéroses transfusionnelles.

Tableau XVI - H.P.O. CHEZ 19 MALADES :
GLYCEMIE (en mg/100 ml.)

N°	VARIATIONS EN VALEUR ABSOLUE					
	0	30	60	90	120	180
1	97	126	99	107	104	95
2	82	104	138	134	122	105
3a	135	175	165	135	125	85
3b	110	146	126	116	130	106
4	74	68	62	80	88	75
5a	87	141	158	134	124	78
5b	84	98	134	100	122	92
6a	125	125	119	149	106	117
6b	90	96	100	96	106	100
7a	110	155	161	117	131	84
7b	90	112	90	94	99	94
8a	100	170	140	120	120	110
8b	70	120	96	75	99	60
9a	105	140	133	107	152	93
9b	84	80	80	78	84	78
10	105	192	236	167	148	78
11a	107	172	142	150	152	105
11b	121	182	157	157	192	172
11c	92	88	88	98	84	90
12	75	90	107	90	70	60
13	99	183	136	119	92	86
14	70	115	134	115	88	132

VARIATIONS EN POURCENTAGE				
30	60	90	120	180
+30	+ 2	+10	+ 7	+ 2
+27	+68	+63	+49	+28
+30	+22	0	- 7	-37
+33	+15	+ 5	+18	- 4
-8	-16	+ 8	+19	+ 1
+62	+82	+54	+43	-10
+17	+60	+19	+45	+10
0	- 5	+19	-15	- 6
+ 7	+11	+ 7	+18	+11
+41	+46	+ 6	+19	-24
+24	0	+ 4	+10	+ 4
+70	+40	+20	+20	+10
+71	+37	+ 7	+41	-14
+33	+27	+ 2	+45	-11
- 5	- 5	- 7	0	- 7
+83	+125	+59	+41	-26
+61	+33	+40	+42	- 2
+50	+30	+30	+59	+42
- 4	- 4	+ 7	- 9	- 2
+20	+43	+20	- 7	-20
+85	+37	+19	- 7	-13
+64	+91	+64	+26	+89

Tableau XVI - H.P.O. CHEZ 19 MALADES :
GLYCEMIE (en mg/100 ml.) (*Suite*)

N°	VARIATIONS EN VALEUR ABSOLUE						VARIATIONS EN POURCENTAGE				
	0	30	60	90	120	180	30	60	90	120	180
15a	85	146	146	114	90	73	+72	+72	+34	+ 6	-14
15b	90	122	114	112	80	86	+36	+27	+24	-11	- 4
16a	92	156	160	114	114	81	+70	+74	+24	+24	-12
16b	96	171	142	140	130	102	+78	+48	+46	+35	+ 6
16c	86	124	107	103	79	83	+44	+24	+20	+ 8	- 3
17a	136	296	326	276	235	83	+118	+140	+103	+73	-39
17b	113	175	216	171	139	139	+55	+100	+51	+23	+23
17c	102	114	154	176	162	86	+12	+51	+73	+59	-16
18a	87	121	105	204	123	77	+39	+21	+134	+41	-11
18b	86	129	129	115	127	71	+50	+50	+34	+48	-17
19	92	181	169	--	138	87	+97	+84	---	+50	- 5
							m	44	43	31	25	- 2
							sm	5,5	6,7	5,6	4	4,1
							m+tsm	55,22	56,67	42,42	33,16	6,36
							m-tsm	32,78	29,33	19,58	16,84	-10,36

FLECHE : m = 59,8 m + tsm = 72,24
sm = 6,1 m - tsm = 46,58

mie inférieur à 20 µu/ml ; mais chez un même enfant, les variations sont très importantes (bien plus d'ailleurs que chez le sujet normal) : dans l'observation N° 1 l'insuline plasmatique varie à l'état basal entre 3 et 31 µu/ml.

On ne peut donc pas tenir pour pathologiques, chez la plupart de nos malades, les valeurs basses de l'insulinémie, sauf dans deux observations (N° 3 et 18) où la valeur trouvée est à deux reprises très inférieure à la normale (tableaux XVII et XX).

B) L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

1°) La glycémie

Nous disposons pour son étude de 33 épreuves : le test a été répété à 2 ou parfois 3 reprises chez certains enfants.

a) Etude d'ensemble (tableau XVI et fig. 20)

La courbe moyenne sur l'ensemble de ces résultats, est tracée en exprimant, pour chaque temps, le pourcentage d'augmentation de la glycémie par rapport à la valeur de départ. Elle est absolument superposable à celle que nous avons établie chez les enfants normaux, aussi bien en ce qui concerne le taux d'augmentation que la rapidité du retour à la valeur basale ; la comparaison des flèches d'hyperglycémie entre ces deux groupes, ne montre pas de différence statistiquement significative (fig. 21), bien que celle de nos malades soit un peu plus élevée.

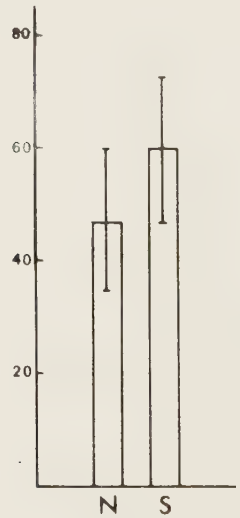


Fig. 21

b) Etude des résultats individuels.

La courbe ainsi établie présente certains inconvénients :

- d'une part, elle ne représente qu'une valeur moyenne, comprenant des courbes plates et d'autres élevées ;

- d'autre part, si le calcul des taux relatifs d'augmentation est utile pour comparer deux populations, il ne peut en aucun cas servir de critère pour définir le caractère normal ou pathologique de la courbe d'hyperglycémie : en effet, le taux de la glycémie à jeûn est très variable chez l'enfant, et e il s'élève souvent de façon brusque et importante après une charge orale en glucose.

Aussi pour interpréter les courbes obtenues chez nos malades, nous nous sommes référés aux données fournies par Pickens (273), les valeurs qu'il trouve pour la glycémie se rapprochant plus des nôtres que

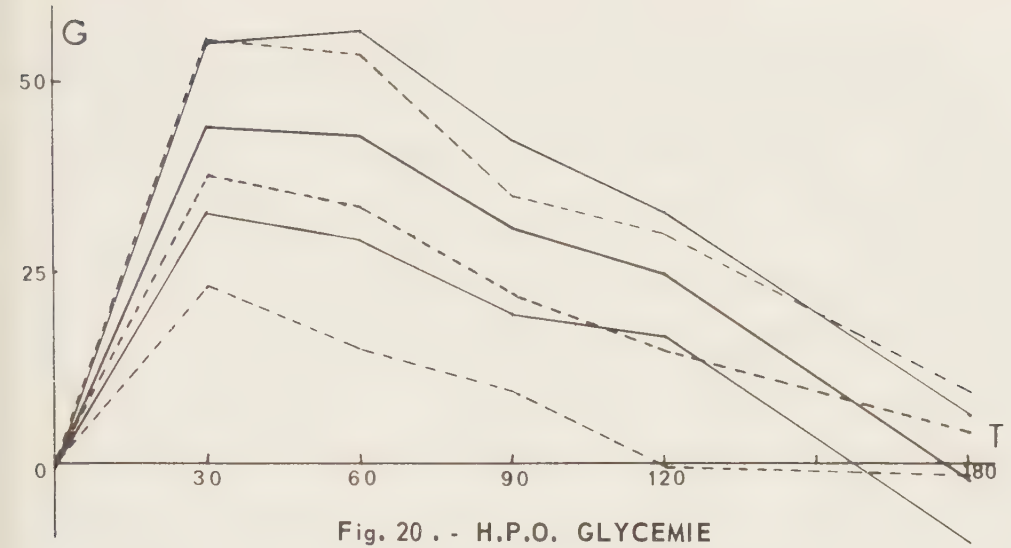


Fig. 20 . - H.P.O. GLYCEMIE

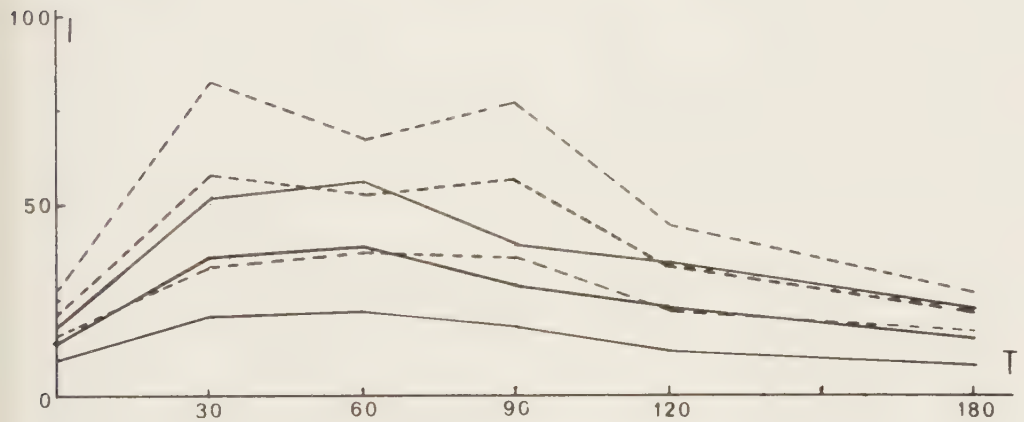


Fig. 22 . - H.P.O. INSULINEMIE

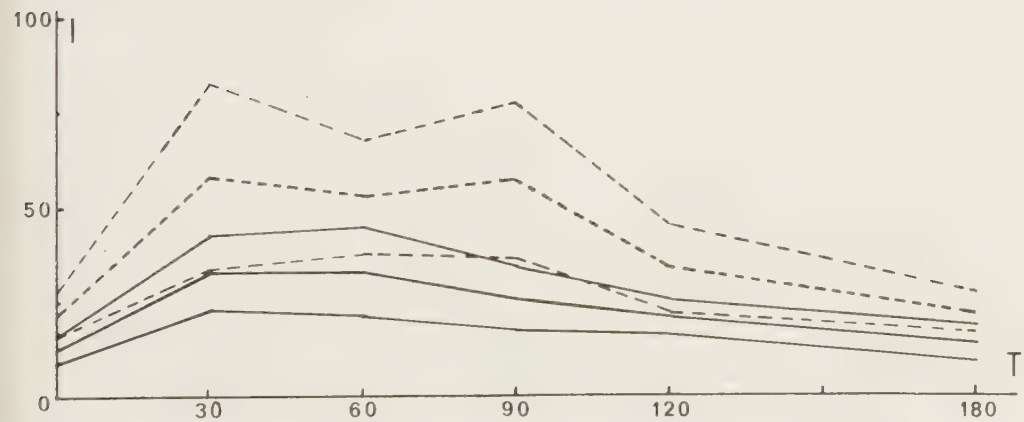


Fig. 24 . - H.P.O. INSULINEMIE (enfants à courbe glycémique normale)

celles de Lestradet. Nous exigeons donc pour considérer une courbe comme diabétique, des valeurs supérieures à celles trouvées par Pickens au 97ème percentile :

- soit une flèche d'hyperglycémie supérieure en valeur absolue à 19g mg 100 ml ;
- soit une glycémie supérieure à 136 mg/100ml à la deuxième heure.

Cinq enfants entrent dans cette catégorie :

- N° 9, dont la deuxième courbe est par ailleurs plate ;
- N° 10, dont la glycémie reste élevée après une flèche normale ;
- N° 11, à deux reprises ;
- N° 17, sur 3 courbes successives, mais qui montrent une amélioration progressive depuis l'arrêt de l'insulinothérapie ;
- N° 19 enfin, qui a atteint l'âge adulte.

Notons par ailleurs 5 courbes plates chez certains de nos malades. Tous les autres enfants peuvent être considérés actuellement comme normaux, mais il faut souligner la fréquence d'une hypoglycémie secondaire à la 180ème m.

2°) L'insulinémie

a) Etude d'ensemble (Tableau XVII et fig. 22).

Elle porte sur 18 épreuves d'hyperglycémie provoquée dans 17 de nos observations.

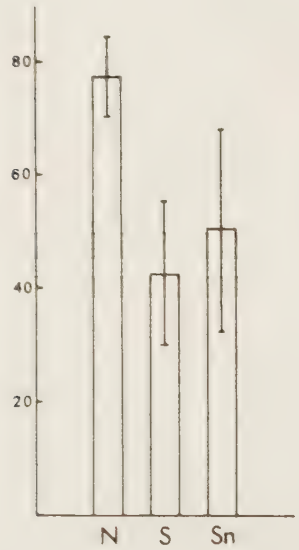


Fig. 23

Sn = Sidéroses à H.P.O. normale.

La courbe moyenne de l'insuline plasmatique est nettement plus basse que celle des enfants normaux, mais leur chevauchement ne permet pas de conclure de façon formelle.

En revanche, la comparaison des taux maximum de l'insulinémie montre chez nos malades, une valeur franchement plus basse que chez les témoins, et la différence est hautement significative sur le plan statistique (fig. 23)

b) Etude individuelle

- Les sujets dont la courbe glycémique est normale : nous avons vu que la courbe d'H.P.O. est de type diabétique chez certains malades et plate chez d'autres : la différence de l'insulinémie entre les enfants porteurs d'une sidérose et les sujets normaux, pourrait être due à une valeur basse uniquement chez les sujets dont la glycémie a subi des modifications pathologiques.

Tableau XVII - H.P.O CHEZ 17 MALADES:
INSULINEMIE (Valeur absolue en µg/ml.)

N°	0	30	60	90	120	180
1	31	35	43	46	35	17
2	13	15	116	65	58	30
3 b	8	52	23	8	10	3
4	3	9	2	4	0	13
5 b	14	14	21	21	-	-
6 b	21	21	20	20	23	15
7 b	-	50	30	23	24	25
8 b	20	52	33	16	-	-
9 b	11	34	23	17	12	15
10	10	31	37	40	24	8
11 b	14	31	26	13	18	16
12	14	20	46	30	24	25
13	12	90	45	41	15	7
14	16	50	38	40	20	20
15 a	8	4	19	15	8	2
15 b	13	37	28	34	30	16
17 c	8	24	15	-	20	9
18 b	6	18	24	8	10	9
m	13	33	33	26	21	14
sm	1,6	4,7	5,5	3,9	2,2	2,2
m + tsm	16,39	42,92	44,6	34,27	25,69	18,69
m - tsm	9,61	23,08	21,4	17,73	16,31	9,31

FLECHE

m = 42,7 m + tsm = 55,36
sm = 6 m - tsm = 30,04

Tableau XVIII - H.P.O. : INSULINEMIE CHEZ 11 MALADES à COURBE GLYCEMIQUE NORMALE

N°	0	30	60	90	120	180
1	31	35	43	46	35	17
2	13	15	116	65	58	30
3 b	8	52	23	8	10	3
5 b	14	14	21	21	-	-
7 b	-	50	30	23	24	25
8 b	20	52	33	16	-	-
12	14	20	46	30	24	25
13	12	90	45	41	15	7
14	16	50	38	40	20	20
15 a	8	4	19	15	8	2
15 b	13	37	28	34	30	16
18 b	6	18	24	8	10	9
m	14	36	39	29	23	15
sm	2,1	7,1	7,7	4,9	5	3,3
m + tsm	18,68	51,62	55,94	39,78	34,3	22,46
m - tsm	9,32	20,38	22,06	18,22	11,7	7,54

FLECHE

m = 50,2 m + tsm = 68,02
sm = 8,1 m - tsm = 32,38

Aussi avons-nous étudié séparément les enfants dont la courbe d'hyperglycémie est normale (tableau XVIII et fig. 24). Ici encore, la valeur maxima de l'insulinémie, bien qu'un peu plus haute, est nettement inférieure à celle des témoins, et la différence est significative (fig.23).

- Quant aux 3 malades à courbe glycémique de type diabétique dont nous avons pu étudier l'insulinémie, ils montrent une augmentation nettement plus faible que les sujets normaux ; cette insuffisance sécrétoire est importante dans l'observation N° 17.

En définitive :

- La courbe d'H.P.O. est plate chez 3 enfants ;

- 3 autres montrent une courbe de type diabétique, avec diminution de la sécrétion insulinique ;

- chez 16 sujets, la courbe d'hyperglycémie est normale aussi bien dans sa hauteur que dans sa durée, mais la sécrétion d'insuline est nettement plus basse que chez les témoins ;

- à la 3ème heure enfin, la glycémie est souvent largement inférieure à sa valeur de départ, tandis que l'insulinémie a rejoint la plupart du temps un taux égal ou même inférieur à celui que l'on notait avant l'épreuve.

C) LE TEST AU TOLBUTAMIDE

1°)

1°) La glycémie

a) Etude d'ensemble (tableau XIX et fig. 25).

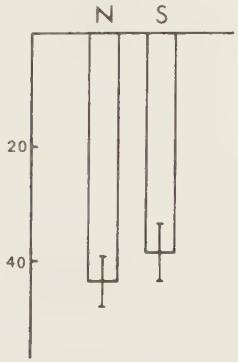


Fig. 26

Comme pour le test précédent, la courbe de nos malades se superpose à celle des sujets témoins : notons cependant que si la chute est aussi importante dans les deux groupes, elle est légèrement plus tardive dans nos observations de sidérose transfusionnelle que chez les enfants normaux. Il n'y a pas de différence significative entre les flèches d'hypoglycémie des deux groupes de sujets (fig. 26).

b) Etude individuelle.

Sur les 5 malades dont la courbe d'hyperglycémie provoquée est de type diabétique, 2 ont subi un test au Tolbutamide, qui montre une

Tableau XIX - TEST AU TOLBUTAMIDE CHEZ 15 MALADES : GLYCEMIE (en mg/100 ml.)

N°	VALEUR ABSOLUE							
	0	3	5	15	30	60	90	120
1a	89	98	89	61	67	83	78	93
1b	74	74	68	40	58	64	70	78
2	80	80	74	46	38	56	66	70
3	92	100	58	82	76	84	86	84
4	84	84	80	60	59	72	74	80
5	74	70	64	52	68	68	68	68
6	100	98	90	70	66	80	90	96
7	102	95	95	83	58	83	80	95
8	102	100	98	90	80	90	98	100
9	82	80	78	70	60	70	72	76
11	103	120	112	70	60	85	102	84
12	70	85	59	52	41	44	63	59
14	78	80	60	-	36	82	60	78
15	73	73	78	54	36	57	57	71
17	102	90	94	94	62	78	76	76
18	89	89	92	87	57	80	92	101

	VARIATION EN POURCENTAGE						
	3	5	15	30	60	90	120
1a	+10	0	-31	-25	-7	-12	+4
1b	0	-8	-46	-22	-14	-5	+5
2	0	-8	-43	-53	-30	-18	-13
3	+9	-37	-11	-17	-9	-7	-9
4	0	-5	-29	-30	-14	-12	-5
5	-5	-14	-30	-8	-8	-8	-8
6	-2	-10	-30	-34	-20	-10	-4
7	-7	-7	-19	-43	-19	-22	-7
8	-2	-4	-12	-22	-12	-4	-2
9	+2	-5	-15	-27	-15	-12	-7
11	+17	+9	-32	-42	-17	-1	-18
12	+21	-16	-26	-41	-37	-10	-26
14	+3	-23	--	-54	+5	-23	0
15	0	+7	-26	-51	-22	-22	-3
17	-12	-8	-8	-39	-24	-25	-25
18	0	+3	-2	-36	-10	+3	+13
m	+ 2	-8	-24	-34	-16	-12	-7
sm	2,1	2	3,3	3,3	2,4	2	2,5
m+tsm	6,47	-1,74	-16,94	-26,97	-10,89	-5,74	-1,68
m-tsm	-2,47	-14,26	-31,06	-41,03	-21,11	-18,26	-12,32

FLECHE : m = -38,5 sm = 2,3 m + tsm = -33,6 m - tsm = -43,4

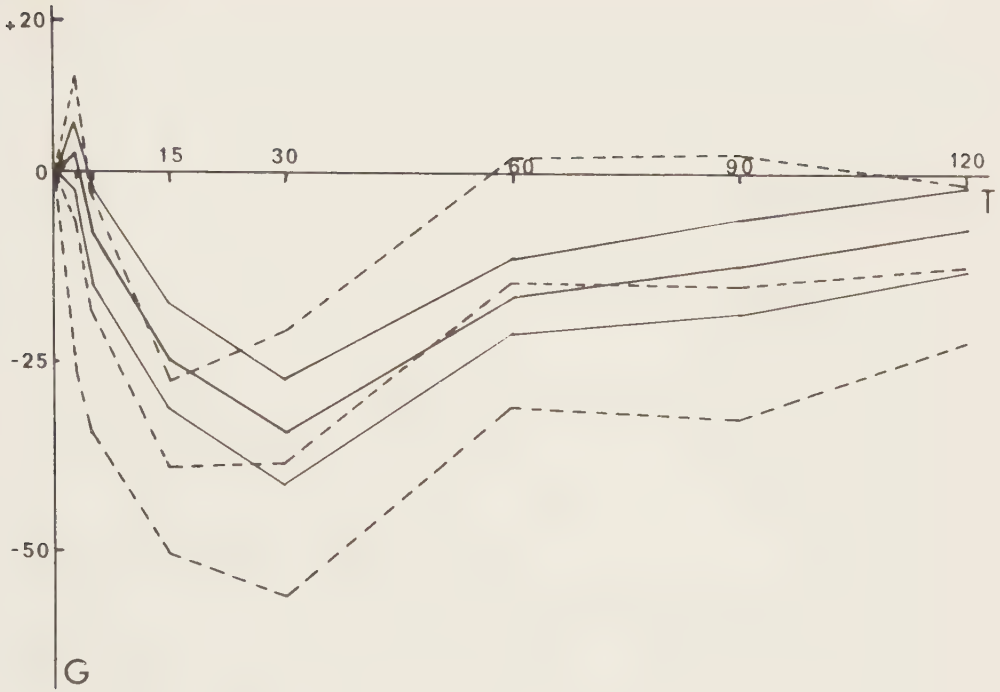


Fig. 25 . - TEST AU TOLBUTAMIDE-GLYCEMIE

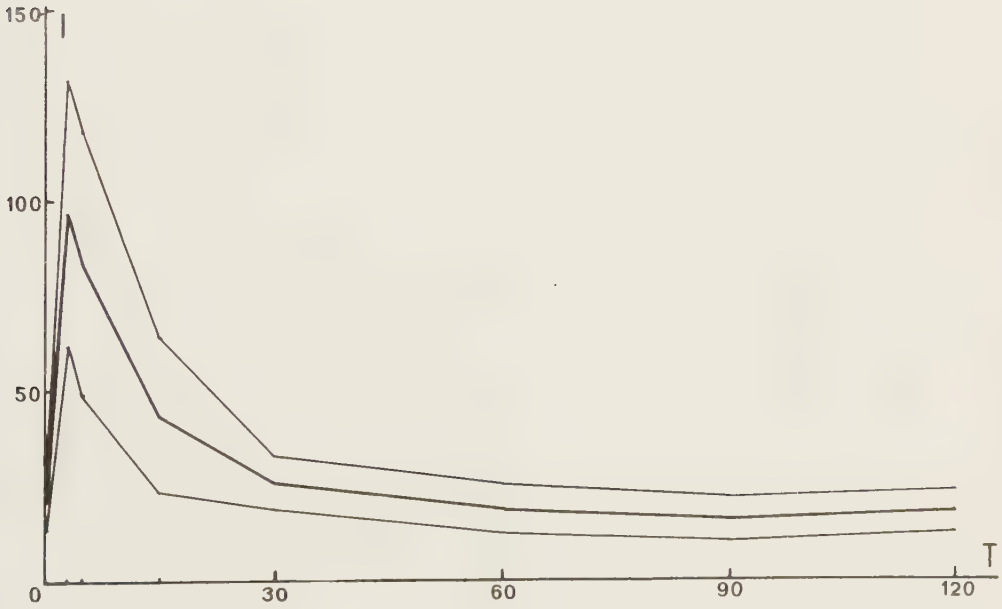


Fig. 27 . - TEST AU TOLBUTAMIDE-INSULINEMIE

baisse satisfaisante de la glycémie à la 30ème minute ; à la 2ème heure celle-ci est encore nettement basse dans l'observation N° 17, et à la limite inférieure de la normale dans l'observation N° 11.

Quant aux 3 sujets dont la courbe d'H.P.O. est plate (N° 4, 6, 9), 2 d'entre eux répondent normalement au Tolbutamide, et le 3ème (N° 9) montre une diminution "limite" de la glycémie.

Chez un dernier enfant (N° 8), l'hypoglycémie provoquée par le Tolbutamide est nettement insuffisante.

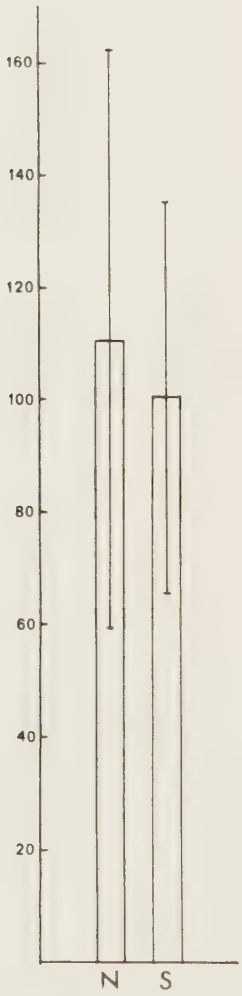


Fig. 28

2°) L'insulinémie

a) Etude d'ensemble (tableau XX et fig. 27).

La sécrétion insulinique est dans l'ensemble satisfaisante chez nos malades : sa courbe se superpose à celle des témoins.

Il n'y a pas ici non plus, de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne les flèches d'insulinémie dont les moyennes sont très voisines (fig. 28).

b) Etude individuelle.

- Chez les deux sujets à courbe d'H.P.O. pathologique (11 et 17), l'insulinémie monte de façon importante dans 1 cas (N° 11) et nettement insuffisante dans l'autre (N° 17) : rappelons que ce deuxième enfant a présenté un diabète transitoire.

- Parmi les deux malades dont la glycémie a peu diminué (N° 8 et 9), l'insulinémie a été dosée dans l'observation N° 9 : elle augmente dans des proportions normales.

- Dans les observations 1b, 4, 5 et 14, l'insuline plasmatique augmente de façon insuffisante, bien que l'hypoglycémie obtenue soit correcte. Notons que chez le malade N° 1, un premier test (1a) effectué quelques mois auparavant avait déjà montré une élévation de l'insulinémie à la limite inférieure de la normale.

Tableau XX - TEST AU TOLBUTAMIDE CHEZ 13 MALADES :
INSULINEMIE (Valeur absolue en µg/ml.)

N°	0	3	5	15	30	60	90	120
1 a	28	72	54	33	46	31	19	-
1 b	3	48	45	22	-	-	13	18
2	41	112	136	76	32	35	37	31
3	9	170	120	34	9	15	7	7
4	13	40	14	11	13	5	8	34
5	20	56	32	27	23	19	15	18
6	52	236	220	85	31	23	24	17
7	20	86	62	60	21	19	21	21
9	15	80	50	4	9	9	5	9
11	16	190	150	75	33	24	21	21
14	14	40	51	-	41	29	28	23
15	24	110	94	110	42	15	14	12
17	28	51	59	19	21	-	14	19
18	5	72	-	17	11	7	4	3
m	21	97	84	44	26	19	16	18
sm	3,4	16,3	15,8	9,4	3,3	2,9	2,7	2,5
m + tsm	28,34	132,21	118,44	64,49	33,19	25,38	21,83	23,45
m - tsm	13,66	61,79	49,56	23,51	18,81	12,62	10,17	12,55

FLECHE

m = 100,4 m+tsm = 135,18
sm = 16,1 m-tsm = 65,62

D) COMMENTAIRES

La confrontation des mesures statiques et dynamiques de la glycémie et de l'insulinémie, et leur comparaison avec deux groupes d'enfants normaux, permettent un certain nombre de remarques :

- Deux malades montrent une insulinémie à jeûn très faible en permanence.

- Chez 11 enfants dont la courbe glycémique est normale lors de l'H.P.O., la sécrétion d'insuline est nettement plus faible que chez les témoins, mais suffisante pour ramener la glycémie à la normale ; il se produit fréquemment une hypoglycémie secondaire alors que l'insulinémie est redevenue normale ou même basse. L'hypoglycémie obtenue par le Tolbutamide est satisfaisante dans la plupart des cas, malgré une réponse insuffisante de l'insulinémie chez certains d'entre eux.

Ce groupe de malades semble donc présenter une sensibilité exagérée à l'insuline, puisque la glycémie baisse de façon excessive par rapport aux sujets normaux, pour un taux équivalent d'insulinémie. D'autre part certains des enfants explorés, même très jeunes, montrent une insuffisance de la sécrétion insulinique, légère mais nette, au cours des deux épreuves de stimulation.

Les anomalies observées sont probablement dues non seulement à une insuffisance pancréatique discrète, mais aussi à un trouble associé dans le métabolisme hépatique du glycogène et peut-être de l'insuline.

- Deux des malades dont l'H.P.O. a montré un diabète latent (N° 11 et 17) ont bénéficié des épreuves couplées, avec dosage de l'insulinémie :la sécrétion d'insuline lors de l'H.P.O. est faible dans les 2 cas, mais la plus jeune de ces deux enfants (N° 11) montre une réponse très importante au Tolbutamide,alors que celle-ci est insuffisante chez le plus âgé (N° 17). On peut donc chez ce dernier malade affirmer l'insuffisance certaine du pancréas endocrine, puisqu'il associe :

. un taux d'insulinémie très faible à jeûn ;

. une hyperglycémie provoquée de type diabétique avec diminution de la sécrétion d'insuline ;

. une élévation nettement insuffisante de l'insulinémie après Tolbutamide, malgré une chute normale de la glycémie.

II - DONNEES DE LA LITTERATURE

Dans les sidéroses secondaires aux hémopathies, le diabète est considéré comme rare par de nombreux auteurs. Cependant, Olmer et Muratore en 1963 (249), retrouvent dans la littérature 39 observations où sont apparus des troubles du métabolisme glucidique, sur 121 comportant des renseignements suffisants ; 29 d'entre elles concernent des sujets

porteurs d'une cirrhose hépatique : ainsi le diabète est présent chez plus du quart des malades atteints d'hémochromatose.

A) MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Nous n'avons considéré ici que les sujets présentant une surcharge ferrique d'origine exclusivement transfusionnelle.

1°) **De nombreux patients** porteurs de sidérose simple ou même d'une hémochromatose sévère, ne présentent pas de troubles du métabolisme glucidique (16, 236, 335, 337), même après avoir reçu des quantités de sang parfois considérables (1200 transfusions, soit environ 600 litres dans l'observation de Wolman - 335). Diamond (103) et Wyatt (337) ne notent aucun diabète sur des séries assez importantes. Mais toutes ces observations n'ont pas comporté d'épreuves dynamiques.

2°) **L'hyperglycémie provoquée,** effectuée par certains auteurs, montre, dans les observations que nous avons recensées, des anomalies d'une extrême fréquence :

- Elle n'est normale que dans quelques observations (19, 30, 130, 334) où la surcharge est pourtant massive (444 transfusions dans l'observation de Pedoya et coll. - 268).

- Mais la plupart du temps elle est nettement pathologique (46, 73, 166, 212, 237, 240, 278, 285, 334). Dans l'observation de Chaptal et coll. (73, 215), l'épreuve d'hyperglycémie par voie veineuse montre en outre une diminution nette du coefficient "k", qui semble traduire un défaut d'utilisation périphérique du glucose. Citons enfin la très intéressante étude effectuée par Ziino en 1963 (341), chez de jeunes enfants (15 mois à 4 ans), atteints de Thalassémie majeure : il note déjà des altérations de la courbe d'H.P.O. chez 5 sujets sur 10 avant splénectomie, et chez 2 autres après l'intervention alors que la courbe ne s'est pas modifiée chez les premiers. L'auteur, à la suite de Caddedu, pense que ces anomalies pourraient être dues à une atteinte hépatique consécutive soit à l'anémie, soit à la sidérose.

3°) **Enfin, de nombreuses publications** font état d'un diabète authentique (18; 24; 60; 67; 80 : 2 cas ; 111 : 3 cas ; 124; 187; 238 : 1 cas sur 3 ; 247 : 6 cas sur 20 ; 285; 293 : 1 cas sur 5 ; 294). Celui-ci peut se borner parfois à une glycosurie intermittente, mais il est le plus souvent insulino-dépendant. Certains auteurs signalent des difficultés pour équilibrer leurs patients : instabilité avec accidents hypoglycémiques sévères chez les 2 malades de Cleton et Block (80) atteintes par ailleurs d'une insuffisance surrénale ; nécessité de fortes doses d'insuline pour obtenir un équilibre imparfait dans deux observations (Justin-Besançon, 187 ; Bishop et Bethell, 24).

Ainsi, dans les multiples observations de surcharge transfusionnelle publiées ou simplement citées par divers travaux, on découvre avec une assez grande fréquence des troubles de la glyco-régulation : ces derniers apparaissent encore plus souvent lorsqu'on recherche des anomalies latentes au moyen d'épreuves dynamiques ; nos observations ainsi que celles de Ziino mettent en évidence des perturbations très précoces.

B) DONNEES HISTOLOGIQUES

La sidérose du pancréas exocrine et parfois endocrine, est un aspect pratiquement constant après des transfusions abondantes ; il est surtout intéressant de rechercher, parmi les nombreuses études effectuées, s'il existe une corrélation entre les lésions pancréatiques et les manifestations cliniques.

1°) Malades non diabétiques et sujets à H.P.O. normale

Le pancréas est simplement un peu congestif chez la jeune malade de Casteret âgée de 3 ans 1/2 (64) ; il est le siège d'une sidérose intense dans l'observation N° 5 de Whipple et Bradford, qui concerne un enfant de 7 ans (331), mais cette surcharge respecte les îlots de Langerhans, et les auteurs ne signalent pas de fibrose.

Dans toutes les autres observations, il s'agit d'enfants plus âgés ou d'adultes ; la surcharge hémosidérinique massive est retrouvée par tous les auteurs : elle intéresse surtout le tissu exocrine, et de façon plus inconstante les cellules insulaires. L'absence de fibrose est soulignée par Wyatt (337), Pedoya (268), Bousser et Péan (43), Cappel et coll. (57). Par contre d'autres auteurs ont noté dans certains cas une augmentation diffuse du tissu fibreux : Ellis et coll. (110)(obs. N° 8), Witzleben et Wyatt (334), Engle et coll. (111). Cette sclérose est parfois très intense (Fink - 23 ; Howell et Wyatt - 177).

2°) Malades à H.P.O. de type diabétique

Cazal et coll. (70) , chez le malade de Chaptal, trouvent une sidérose diffuse avec fibrose extensive inter-lobulaire et inter-acineuse ; il y a très peu de fer dans les îlots de Langerhans, et celui-ci est localisé à l'endothélium des capillaires.

Napolitano et Muzzolini (240) décrivent une hémosidérose pancréatique, mais ne signalent pas de fibrose.

3°) Les sujets diabétiques

Les études anatomiques montrent dans toutes les observations que nous avons relevées, une fibrose pancréatique importante (80, 238,

293, 294). Seemann, et Schwartz et Blumenthal (293), signalent en outre une hémosidérose importante du tissu endocrine ; ce dernier a complètement disparu dans les deux observations de Cleton et Block. Enfin, Bell (18), étudiant les îlots de Langerhans au cours des hémochromatoses, fait dans un cas d'hémochromatose transfusionnelle avec diabète, la même constatation que chez les malades atteints de la forme idiopathique : absence d'îlots hyalins, mais dégranulation des cellules bêta.

III - CONCLUSION

L'étude du métabolisme glucidique au cours des sidéroses transfusionnelles nous a montré la fréquence relative de troubles de la glyco-régulation qui sont précoces, mais dont l'intensité semble en partie au moins proportionnelle à l'importance de la surcharge.

Sur le plan histologique, si la sidérose pancréatique ou même la sclérose ne sont pas forcément génératrices d'un diabète, la présence de troubles de la glyco-régulation coexiste dans pratiquement toutes les observations avec une sclérose pancréatique diffuse.

Enfin, plusieurs de nos malades présentent une diminution nette de la sécrétion insulinique, mais avec une augmentation de la sensibilité à l'insuline qui leur permet ainsi de conserver pendant longtemps un équilibre glycémique satisfaisant.

Signalons pour terminer la nécessité chez certains sujets diabétiques, de fortes doses d'insuline pour pouvoir les équilibrer.

TROISIEME PARTIE

MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES AU COURS DES AUTRES SYNDROMES DE SURCHARGE FERRIQUE

INTRODUCTION

L'étude de nos observations de sidérose transfusionnelle pure et leur confrontation avec les principaux travaux effectués dans ce domaine, nous ont permis d'établir l'existence d'une surcharge ferrique pluriglandulaire accompagnée parfois d'une fibrose, et de manifestations cliniques ou biologiques de défaillance d'une ou plusieurs glandes endocrines.

Cependant,ces malades constituent un groupe assez particulier sur le plan clinique, car ils sont tous porteurs d'anémies sévères : il ne semble pas exister chez eux de parallélisme apparent entre l'importance de la sidérose ou même l'existence d'une hémochromatose authentique, et les perturbations fonctionnelles du système endocrinien.

Aussi, pour tenter de préciser l'exacte responsabilité du fer transfusé dans la genèse de ces troubles et leur mécanisme intime, nous a-t-il semblé utile de rechercher l'existence de perturbations endocriniennes au cours des différents syndromes de surcharge, primitifs et secondaires.

Chapitre I

LES HEMOSIDEROSES ET HEMOCHROMATOSES SECONDAIRES

Ce sont elles qui nous retiendront le plus longtemps car aucune étude systématique n'a été faite dans ce domaine, et de nombreux auteurs groupent sous le nom de "SIDEROSE TRANSFUSIONNELLE" des observations souvent très disparates
Les circonstances dans lesquelles on a pu observer une sidérose viscérale diffuse sont extrêmement nombreuses et très diverses : on peut classer schématiquement ces malades en 3 groupes :

- ceux qui, outre la thérapeutique transfusionnelle, ont reçu un traitement martial intense et prolongé ;

- ceux qui, en l'absence de toute transfusion, ont reçu un apport de fer important :

  . soit thérapeutique,
  . soit par une alimentation très riche en fer ;

- le troisième groupe enfin, est constitué par des sujets porteurs d'hémopathies chroniques ou de cirrhoses, et chez lesquels la surcharge parfois très importante doit être imputée non à un apport excessif, mais à un trouble de l'absorption intestinale du fer.

I - LES HYPERSIDEROSES ASSOCIANT TRANSFUSIONS ET APPORT EXCESSIF DE FER PAR VOIE DIGESTIVE

Il faut inclure dans ce cadre, non seulement les malades soumis à des transfusions répétées et un traitement martial surajouté, mais aussi ceux chez qui l'étude anatomique a montré dans l'organisme une quantité de fer largement supérieure à celle apportée par les transfusions, car ce fait implique une absorption digestive exagérée ; enfin, les sujets chez lesquels une surcharge importante a été constatée lors de la ponction-biopsie hépatique avant le début de la thérapeutique transfusionnelle.
Comme nous l'avons dit au début de ce travail, un certain nombre des observations citées dans la première partie trouveraient en réalité leur place dans ce groupe.

Parmi les très nombreux travaux consacrés à ce type de malades, nous avons recueilli ceux où les données cliniques, biologiques ou anatomiques, étaient suffisamment précises sur le système endocrinien.

A) CROISSANCE ET DIFFERENCIATION SEXUELLE

1°) La croissance

Il n'existe que quelques observations utilisables chez des enfants, la plupart des cas publiés concernant des adultes : les anémies chroniques chez les premiers, sont en effet trop lourdes de conséquences pour que l'on poursuive longtemps un traitement martial qui s'avère peu efficace ; cette thérapeutique est donc en général de brève durée et négligeable par rapport aux quantités considérables de fer apportées par les transfusions.

. Chesner (75) ne note pas de troubles de la croissance chez un enfant de 14 ans, malgré une hémochromatose sévère.

. Frumin par contre (129), constate un retard statural avec maigreur chez une fillette de 10 ans ; de même, dans la série de Whipple et Bradford (331), un enfant âgé de 4 ans présente une hypotrophie staturo-pondérale importante.

Sans être constants, les troubles du développement somatique constituent donc une éventualité possible chez ces enfants.

2°) La différenciation sexuelle

Toutes les observations que nous avons étudiées sous cet aspect concernent des sujets adultes. Plusieurs auteurs ont observé une régression sexuelle qui va de la simple diminution du système pileux (Davies-93 ; Byrd et Cooper - 49), jusqu'à l'hypogonadisme majeur aboutissant à un véritable infantilisme réversif, avec disparition de la libido, impuissance, régression des caractères sexuels secondaires et atrophie testiculaire (Covey et coll. - 84 ; Granville et Dameshek - 165 ; Lewis et coll. -206 ; Ellis et coll. - 110 ; Morningstar - 238).

Les descriptions histologiques sont toutes semblables : elles montrent, outre l'atrophie glandulaire, la diminution ou la disparition complète de la lignée germinale, les tubes étant alors réduits aux seules cellules de Sertoli ; on observe fréquemment une fibrose extensive ; certains auteurs enfin, ont noté une sidérose testiculaire (Lewis ; Covey). Il n'existe par contre aucune modification histologique chez le jeune malade de Chesner. Weber (329) donne une description particulièrement détaillée de l'histologie testiculaire chez un homme de 52 ans ; il constate un blocage complet de la spermatogénèse au stade spermatocyte, avec épaississement de la paroi tubulaire et diminution des cellules de Leydig ; par ailleurs, il trouve très peu de fer dans les tubes et le tissu interstitiel. Bien que l'auteur ne fournisse aucune précision sur l'état clinique et biologique de son malade, ces aspects sont très évocateurs d'une atteinte secondaire des gonades.

Nous ne possédons aucun renseignement sur l'histologie des ovaires : Hirst et Lonser (175) se bornent à signaler l'absence de fer dans un cas.

B) LA FONCTION THYROIDIENNE

Aucune étude clinique ni para-clinique n'a été effectuée chez ces malades.

Les données histologiques par contre sont nombreuses, montrant des lésions très variables du corps thyroïde :

- La surcharge ferrique est nulle ou presque dans les observations de Wyatt (338), massive au contraire dans celles de Caroli (60), Ellis (110), Hirst et Lonser (175) ; intéressant essentiellement l'épithélium thyroïdien, elle peut s'étendre au tissu conjonctif inter-folliculaire (175). Graef et coll. enfin (162), comparent deux groupes de cinq malades porteurs les uns d'une hémochromatoseet les autres d'hémosidérose simple ; tous ont reçu des transfusions multiples et du fer en grande quantité : le premier groupe présente une infiltration ferrique très importante, alors que celle-ci est minime dans le second.

- Weber (329) décrit un aspect d'hypofonctionnement thyroïdien avec fibrose notable, tandis que les dépôts d'hémosidérine, discrets, sont localisés dans les parois artériolaires.

- Dans une observation, Davies (93) trouve une surcharge thyroïdienne massive, une fibrose importante et une atrophie glandulaire.

C) LA CORTICO-SURRENALE

Les études biologiques se résument à la mesure, par Lewis (206) des stéroïdes plasmatiques, qu'il trouve normaux.

Sur le plan histologique, les lésions sont absolument superposables à celles des surcharges d'origine transfusionnelle : Wyatt (obs.N°3); ne trouve pas de fer dans les surrénales, mais tous les autres auteurs décrivent une infiltration hémosidérinique, avec sa nette prédilection pour la zone glomérulée et la partie externe de la fasciculée (8, 60, 75, 110, 129, 175, 206, 238, 338) ; elle s'accompagne dans plusieurs cas d'un certain degré d'atrophie cortico-surrénale (84, 211, 329). Signalons ici encore l'étude comparative de Graef et coll. (162), qui trouvent une sidérose importante chez les 5 hémochromatosiques alors qu'elle est minime chez les 5 sujets porteurs d'une sidérose hépatique simple sans fibrose.

D) L'ANTE-HYPOPHYSE

Aucun auteur n'a signalé d'hypopituitarisme majeur. Quant aux explorations des glandes cibles, elles sont trop pauvres pour qu'on puisse donner une précision quelconque sur la fonction anté-hypophysaire : seule l'activité gonadotrope semble compromise dans certains cas.

Par contre, les lésions histologiques sont semblables à celles que nous avons déjà décrites lors des sidéroses transfusionnelles. Si Weber a noté une fibrose importante avec prédominance de cellules basophiles chargées d'hémosidérine, la plupart des auteurs ne constatent qu'une surcharge diffuse de l'épithélium glandulaire et parfois du conjonctif de soutien (60, 162, 175). Graef insiste sur la prédominance nette de la surcharge en cas d'hémochromatose.

E) LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

1°) **Aucune observation** ne fait mention d'accidents tétaniques ; sur le plan biologique, la calcémie et la phosphorémie ont été mesurées dans trois cas : elles sont normales chez deux enfants de 4 ans (Whipple et Bradford 331, et Lewis 206) ; par contre Zeltmacher et Bevans (340) chez un homme de 60 ans, trouvent une hypocalcémie légère et une augmentation modérée de la phosphorémie.

2°) **Les radiographies du squelette** montrent dans certains cas une déminéralisation osseuse : localisée au crâne dans l'observation de Frumin (129), elle est diffuse, avec fractures pathologiques, dans celles de Covey et de Morningstar ; dans d'autres, il existe simplement un amincissement des corticales avec accentuation des travées médullaires (Ellis).

3°) **L'étude histologique des parathyroïdes** n'a été effectuée que dans une observation d'Ellis et coll. : elle montre une surcharge ferrique marquée.

F) LE METABOLISME GLUCIDIQUE

1°) **La rareté du diabète** au cours des surcharges exogènes en fer est un fait unanimement admis, et de nombreuses observations précisent son absence chez des sujets porteurs par ailleurs d'une hémochromatose sévère (75, 93, 175, 293) et parfois même de désordres endocriniens tels qu'un hypogonadisme (111, 238).

Cependant, les études dynamiques du métabolisme glucidique par l'hyperglycémie provoquée n'ont donné que rarement des résultats normaux, et encore chez de très jeunes enfants :Whipple et Bradford (331) ; Lelong (201) ; celle-ci est par contre à la limite du pathologique chez une enfant de 10 ans explorée par Frumin, et franchement perturbée dans toutes les autres observations que nous avons trouvées (8 ;

26 : 2cas ; 110 ; 135 ; 178 ; 206 ; 239 ; 340) : elles concernent des adultes dont la surcharge a été massive.

Un diabète clinique enfin, a été décrit dans plusieurs cas : parfois léger (Byrd et Cooper 49), équilibré par le seul régime (Bonora 29, Liotta et Mele 211), il est le plus souvent sévère, nécessitant une insulinothérapie (8 ; 26 : un cas ; 165 ; 24 ; 243 ; 320) ; seul le malade de Caroli a pu être équilibré par des sulfamides hypoglycémiants (60). Ce diabète survient assez souvent dans la période terminale de la maladie (8 ; 28 ; 110 ; 211 ; 243). Par contre, aucun auteur en dehors de Norris et Mac Ewen (243), ne signale de difficultés pour équilibrer ces malades.

2°) **Les lésions histologiques du pancréas** sont souvent complexes :

On trouve pratiquement toujours, sauf chez l'un des malades de Schwartz et Blumenthal (293), une sidérose pancréatique marquée, parfois massive.

a) Dans les observations sans diabète clinique et celles où l'hyperglycémie provoquée est normale, la surcharge prédomine nettement sur le parenchyme exocrine et la fibrose est assez rare (Chesner ; Ellis-obs. n°5). Les îlots de Langerhans sont pratiquement toujours intacts ; ils contiennent parfois de fines granulations d'hémosidérine, en quantité très inférieure aux cellules acineuses.

b) Tous les sujets dont l'hyperglycémie provoquée était pathologique et dont le pancréas a été examiné, présentent, en sus de la surcharge ferrique, une sclérose péri et intra-lobulaire, enserrant les îlots de Langerhans; ceux-ci le plus souvent sont intacts, leur cellularité est normale, ou parfois légèrement diminuée (Hughes et Truelove (178). La surcharge des cellules endocrines est modérée.

c) Enfin, chez les quelques malades diabétiques, les cellules insulaires peuvent présenter une surcharge ferrique importante (Ellis -110 ; Aufderheide - 8), mais les îlots de Langerhans ne sont en général pas modifiés ; la destruction complète du parenchyme, transformé en un bloc scléro-sidérotique, est tout à fait exceptionnelle (Liotta et Mele - 211).

Graef et coll. enfin (162), ne donnent aucun renseignement sur l'état clinique de leurs malades mais insistent sur l'absence de fibrose pancréatique chez les sujets porteurs d'hémosidérose simple, alors qu'elle est constante dans le pancréas des sujets atteints d'hémochromatose.

Ainsi, bien que la corrélation ne soit que lointaine et inconstante, il semble tout de même exister un certain parallélisme entre les troubles du métabolisme glucidique, latents ou patents, et la sévérité des lésions pancréatiques, même si les îlots de Langerhans sont apparemment intacts sur le plan histologique.

II - LES SYNDROMES DE SURCHARGE CHEZ LES SUJETS SOUMIS A UN APPORT EXCESSIF DE FER PAR VOIE DIGESTIVE

Le fer est apporté dans ce groupe, soit par une thérapeutique martiale prolongée, soit par une richesse exagérée de l'alimentation : c'est le cas des sidéroses que l'on observe chez les Bantous d'Afrique du Sud.

A) LE TRAITEMENT MARTIAL INTENSIF

Il existe peu d'observations où une thérapeutique par les sels de fer ait été suffisamment importante et prolongée pour être responsable d'une surcharge appréciable. Celles que nous avons réunies sont particulièrement intéressantes, car certaines ne comportent pas d'anémie. Les études anatomiques montrent la plupart du temps une hémochromatose typique, mais quelquefois une sidérose diffuse sans fibrose hépatique (Byrd et Cooper-Obs. N° 5 ; Wyatt - Obs. N° 2 - 338 ; Bowdler et Huehns - 44).

1°) **Les seules études sur les fonctions endocrines** chez la plupart de ces malades, se bornent à l'exploration de la régulation glycémique :

a) Sur les 14 observations que nous avons réunies,

- 5 malades sont diabétiques (85, 113, 160, 338) : l'un d'eux est décédé lors d'un coma acido-cétosique (113) ;

- 3 présentent une courbe d'hyperglycémie provoquée pathologique (65, 183, 191) ;

- 2 ont une hyperglycémie provoquée normale (44, 170) ;

- 4 enfin, montrent une glycémie à jeûn normale (49, 66, 326, 338).

b) Les études histologiques du pancréas objectivent une sidérose pratiquement constante du tissu exocrine , et, à un moindre degré, des îlots de Langerhans ; la surcharge est presque inexistante dans l'observation de Wallerstein et Robbins (326) où il n'y a pas de diabète clinique.
C'est chez les sujets diabétiques que l'on trouve avec la plus grande constance une fibrose pancréatique extensive associée, sans altérations majeures des îlots de Langerhans. Goldish et Aufderheide (160) n'ont cependant pas trouvé de granules bêta

chez leurs malades diabétiques.

En revanche Castleman (66) a observé une atrophie pancréatique avec sidérose massive chez une malade dont la glycémie était normale.

c) Citons pour terminer les observations de Brain et Herdan (45) chez des malades atteints d'anémie sidéroblastique et ayant reçu soit du fer soit des transfusions : sur 13 sujets dont la sidérose hépatique est massive, avec ou sans fibrose, les auteurs signalent 4 hyperglycémies provoquées pathologiques, mais ne précisent pas le groupe thérapeutique auquel appartiennent ces malades.

2°) **Les études histologiques des différentes glandes endocrines** montrent : soit l'absence de toute surcharge dans les 3 observations de Wyatt (338) et celle de Wallerstein et Robbins (326), soit au contraire, une sidérose importante qui atteint chez le malade de Goldish et Aufderheide (160),la thyroïde, les parathyroïdes et les surrénales.

3°) **Deux observations ont particulièrement retenu notre attention** car elles apportent des données cliniques et biologiques très intéressantes :

a) C.P.C., du Barne's Hospital (85), décrit chez un homme, un tableau clinique tout à fait identique à celui d'une hémochromatose idiopathique, avec pigmentation et hépatomégalie, diabète insulino-dépendant, hypotension, impuissance et dépilation.

Les investigations biologiques objectivent chez ce malade l'existence d'une insuffisance surrénale et d'un hypogonadisme avec G.T.U. basses.

L'étude histologique met en évidence de graves lésions des glandes endocrines :

- Les deux tiers de l'anté-hypophyse sont constitués d'un tissu fibreux où les cellules épithéliales sont dispersées par petits groupes ; le taux des cellules éosinophiles et basophiles est à peu près normal, mais celui des cellules chromophobes est très diminué ; la surcharge ferrique est massive aussi bien dans l'épithélium glandulaire que dans le tissu fibreux.

- Les testicules montrent une atrophie majeure des tubes séminifères et une augmentation du tissu fibreux interstitiel. Ces lésions semblent, selon l'auteur , secondaires aux altérations hypophysaires.

b) Castleman et coll. (66) décrivent chez une femme , un panhypopituitarisme ayant débuté 30 ans auparavant par une ménopause précoce et une hypothyroïdie ; elle présente en outre, à l'âge de 59 ans une insuffisance surrénale et une dépilation complète.

L'étude anatomo-pathologique révèle une hémochromatose massive avec des dépôts de fer considérables dans tous les viscères. Mais l'élément majeur est une atrophie quasi complète avec fibrose massive, de l'hypophyse et de toutes les glandes cibles : surrénales, thyroïde, ovaires.

La malade avait absorbé du fer pendant de nombreuses années pour "anémie", mais les auteurs pensent que l'hypopituitarisme aurait précédé l'installation de l'hémochromatose. En fait, connaissant actuellement les troubles de l'absorption du fer que l'on peut observer au cours des anémies, il nous semble plus probable que l'insuffisance hypophysaire, avec une telle sidérosclérose généralisée, soit secondaire à l'hémochromatose. L'absence de diabète, malgré une destruction quasi complète du pancréas, est probablement liée à la défaillance pluri-endocrinienne.

B) LES SIDEROSES D'ORIGINE NUTRITIONNELLE

La surcharge ferrique assez particulière que l'on observe chez les Bantous a été très étudiée par Bothwell et coll. qui ont souligné, sur le plan histologique, des différences notables avec les hémochromatoses idiopathiques et transfusionnelles, surtout en ce qui concerne la répartition du fer (32). Il n'existe malheureusement aucune étude clinique ni biologique du système endocrinien, en dehors de quelques renseignements très fragmentaires.

Le fer , absorbé en grande quantité par ces malades, est apporté par les boissons alcoolisées qui en constituent le vecteur principal. Aussi, lorsqu'à la cytosidérose se surajoute une cirrhose hépatique, il est difficile de faire la part entre la responsabilité du fer et celle de l'alcool lui-même. Quoi qu'il en soit, malgré une surcharge importante de l'organisme, l'absorption intestinale du fer est sensiblement déprimée mais non nulle (Bothwell - 30), et l'accumulation d'hémosidérine se poursuit pendant des années.

Sur le plan clinique, Higginson et Gerritsen en 1953 (173), ne trouvent que trois sujets diabétiques, sur 296 autopsies : chez ces trois malades, la sidérose hépatique est d'ailleurs discrète. Les auteurs d'autre part, n'ont observé une surcharge modérée des glandes endocrines que dans les cas d'hémochromatose particulièrement sévère. Ils notent par contre à plusieurs reprises une atrophie testiculaire et une gynécomastie.

Plus récemment, Seftel (295, 296) et Bothwell (31) reprennent chez ces malades le problème du diabète et celui des lésions anatomiques :

- sur 20 sujets porteurs d'une sidérose et diabétiques, ils trouvent sur le plan histologique, un aspect identique à celui de l'hémochromatose idiopathique chez 4 d'entre eux.

- à l'inverse, dans leurs observations, 22 % des malades atteints de cirrhose pigmentaire sont diabétiques.

Bothwell et coll. insistent enfin sur le parallélisme entre l'intensité de la surcharge ferrique et l'apparition d'une cirrhose portale qui ne débute que lorsque la quantité de fer dépasse 2 % du poids sec de la glande ; ils constatent d'autre part une certaine proportionnalité entre l'importance de la surcharge et sa dissémination ; cette dernière ne se produirait que lorsque s'installe la cirrhose hépatique : le fer diffuse alors dans tous les viscères et les glandes endocrines, pour réaliser un aspect absolument comparable à celui des hémochromatoses idiopathiques.

Nous rapprocherons enfin de ces observations celle de Gilbert-Dreyfus et coll. -149), intéressante en raison de l'absence d'éthylisme surajouté : il s'agit d'une hémochromatose typique avec hypogonadisme majeur, chez un sujet qui avait ingéré durant des années 12 mg de fer par litre d'eau.

Les sidéroses nutritionnelles montrent donc un diabète et un hypogonadisme dans certains cas, et des explorations biologiques systématiques des glandes endocrines chez ces malades, permettraient probablement de mettre en évidence des anomalies latentes.

III - LES HEMOCHROMATOSES ET HEMOSIDEROSES PAR AUGMENTATION ISOLEE DE L'ABSORPTION DIGESTIVE

De nombreuses affections hématologiques, assez diverses, s'accompagnent d'une absorption intestinale exagérée du fer, non déprimée par l'augmentation des stocks : on aboutit ainsi à une surcharge souvent massive, qui peut réaliser un tableau absolument identique à celui d'une hémochromatose idiopathique. Le même trouble se produit au cours des cirrhoses hépatiques, et il peut être responsable d'hémochromatoses secondaires.

A) AU COURS DES HEMOPATHIES

Ce sont les anémies hémolytiques avec hypersidérémie qui représentent de loin l'étiologie principale : c'est en effet dans ce groupe que la surcharge martiale est la plus importante, associant au trouble de la synthèse hémoglobinique, l'hémolyse et l'augmentation de l'absorption digestive ; celle-ci est d'ailleurs confirmée dans de nombreux cas par les études isotopiques (14, 112, 146) ou la présence d'abondants dépôts dans la muqueuse digestive (7).

Mais d'autres anémies peuvent également se compliquer d'une hémochromatose. Certains de ces malades n'ont jamais reçu la moindre thérapeutique à base de fer ; d'autres, abusivement inclus dans le groupe des sidéroses transfusionnelles, ont reçu en réalité une quantité minime de fer sous cette forme, et en tout cas très largement inférieure à celle que l'on retrouve dans l'organisme.

Les Thalassémies mineures, où se voient avec une extrême fréquence des troubles sérieux dans le métabolisme du fer, posent des problèmes complexes que nous aborderons dans la dernière partie de ce travail. Nous n'étudierons ici que les observations où l'on a constaté, par biopsie hépatique ou à l'autopsie, une surcharge nette.

1°) **Les troubles de la croissance et de la différenciation sexuelle**

Ils sont difficiles à interpréter en raison de l'association à la surcharge ferrique, d'une anémie chronique parfois sévère depuis plusieurs années.

a) La croissance a été étudiée dans des observations déjà anciennes, à une époque où la thérapeutique transfusionnelle était peu ou pas appliquée. Le retard de développement est souvent très important, mais n'est pas une règle absolue : Luke et coll. (218) ne le signalent chez aucun de leurs quatre malades atteints par ailleurs d'une hémochromatose.tose.

Dalla Volta (88) constate un retard de développement considérable chez un malade de 30 ans, atteint d'anémie hémolytique congénitale : la croissance, qui s'était pratiquement arrêtée à l'âge de 15 ans, n'a repris qu'à 26 ans de façon très légère. Lemaire et coll. (203) notent également une insuffisance staturale.

Au cours des Thalassémies mineures, de nombreux auteurs ont observé une hypotrophie (Whipple et Bradford, Obs. N° 4 -331 , Pontoni -282 , Sarrouy et coll. -292) qui peut aboutir à un véritable infantilisme somatique (Etienne-Martin et coll.- 119).

Les troubles du développement somatique semblent dans ce groupe plus fréquents et plus graves que dans ceux que nous avons étudiés jusqu'ici.

Dans toutes ces observations, les examens histologiques ont montré une infiltration hépatique en général sévère par des pigments hémosidériniques, accompagnée assez souvent d'une fibrose portale (2 observations de Sarrouy ; Etienne-Martin; Lemaire ; Pontoni) ou même d'une cirrhose authentique (4 observations de Sarrouy).

b) Les troubles de la différenciation sexuelle sont d'une extrême fréquence.

1. Données cliniques et biologiques

. La période pubertaire représente une étape critique : rarement normale, la puberté peut faire totalement défaut (Sarrouy) ; ailleurs elle est très perturbée : elle n'a débuté qu'à 18 ans dans l'observation de Lemaire et coll. , à 20 ans dans les suite d'une splénectomie, et de façon très incomplète chez le malade d'Etienne-Martin, à 26 ans chez celui de Dalla Volta, de façon également incomplète ; elle a été enfin très

perturbée malgré un début plus précoce (16 ans) dans l'observation de Bannerman (15).

. A l'âge adulte, les malades anémiques depuis leur enfance, présentent le plus souvent une régression des quelques caractères sexuels qu'ils ont vu péniblement apparaître ; ceux dont la maladie a débuté à l'âge adulte montrent fréquemment un hypogonadisme d'intensité variable, quel que soit d'ailleurs le type d'anémie responsable :

- au cours d'une anémie réfractaire, Houston (176) décrit une hémochromatose typique avec dépilation complète, mais sans modifications cliniques des testicules ;

- un malade de Caroli et Bessis (59), atteint de maladie de Minkowski-Chauffard, est porteur d'une hémochromatose avec disparition de la pilosité et atrophie testiculaire, tandis qu'un autre sujet souffrant de la même affection depuis 75 ans, ne présente qu'une cirrhose pigmentaire du foie sans aucune autre anomalie clinique ou histologique. Dans les observations de Linquette (209) et de Paraf (261), il n'existe aucun signe d'hypoandrogénie malgré une hémochromatose vérifiée.

- par contre, au cours d'anémies hémolytiques non thalassémiques mais avec hypersidérémie, plusieurs auteurs décrivent un hypogonadisme parfois important (Debray et Conte -96 ; Luke et coll. -218) ; au maximum, il s'agit d'un infantilisme réversif comme dans l'observation de Cattan et coll. (68) : disparition de la pilosité pubienne, hypotrophie testiculaire majeure, 17 CS. à 0,5 mg.

- les Thalassémies mineures enfin sont à l'origine de troubles importants dans la sphère génitale :

Une seule observation concerne une femme, âgée de 27 ans (Ellis et coll. -110), qui a pu avoir une différenciation sexuelle satisfaisante, mais à qui deux grossesses pathologiques n'ont pu donner d'enfant viable.

Chez l'homme, tous les degrés peuvent se voir, depuis la simple diminution du système pileux (Pontoni -282) avec disparition de la libido et impuissance (Bannerman et coll. -15), jusqu'à l'atrophie testiculaire complète (Ellis -110).

Les explorations biologiques, dans deux cas de Thalassémie mineure, sont très intéressantes (Bannerman, Etienne-Martin) :

Les G. T. U. sont négatives chez le malade de Bannerman, elles sont au contraire normales chez celui d'Etienne-Martin, âgé de 23 ans, et dont la puberté a débuté 3 ans seulement auparavant, après splénectomie.

Les 17 CS, dans cette deuxième observation, sont à un taux dérisoire et vont s'effondrer au cours des mois suivants.

2. Les examens histologiques

Ils concernent uniquement le testicule et montrent des lésions très variables, mais aucun auteur n'a constaté de surcharge ferrique.

. Chez le malade de Dalla Volta, les tubes sont réguliers avec une spermatogénèse complète ; il n'y a pas d'augmentation des cellules interstitielles. De même Cattan et coll. n'observent aucune altération anatomique malgré une hypotrophie testiculaire marquée et des signes importants d'hypoandrogénie.

. Chevrel et coll. (76) décrivent des images de dégénérescence de la lignée germinale, avec fibrose de la paroi tubulaire et du tissu interstitiel où ne persistent que quelques amas de cellules de Leydig. Le malade d'Ellis présente une sclérose importante de la paroi des tubes qui est réduite aux seules cellules de Sertoli.

. Nous classons à part l'observation de Delarue et coll. (100) : elle concerne un épileptique de 38ans, porteur d'une anémie aplastique,et chez lequel a été découverte à l'autopsie une hémochromatose qui n'avait jamais entraîné de manifestations cliniques. L'histologie testiculaire montre chez ce malade une sclérose très importante de la glande, avec absence de maturation germinale et hyperplasie des cellules interstitielles. L'association de telles lésions avec une épilepsie évoque une dégénérescence neuro-germinale dont la coexistence avec l'hémochromatose soulève des problèmes complexes.

2°) La fonction thyroïdienne

a) Les observations cliniques et biologiques sont exceptionnelles.

. Dalla Volta note une cholestérolémie normale et un M. B. plutôt élevé.

. Bannerman surtout, met en évidence chez son malade une hypothyroïdie marquée sur le plan biologique : P. B. I. bas, fixation de l'131 I. effondrée ; le test à la T. S. H. est négatif mais discutable, la dose administrée étant de 10 unités seulement par jour durant 6 jours.

b) Sur le plan histologique, la surcharge glandulaire est variable : nulle dans les observations de Cattan (68), et de Caroli et Bessis (59), légère dans celle de Delarue (100), massive au contraire dans plusieurs cas (Ellis ; Vuylsteke-325), même chez des sujets très jeunes : 4 ans dans l'observation N°4 de Whipple et Bradford.

Dalla Volta signale en outre une hypoplasie du corps thyroïde. Dans l'observation de Siddoo (299), la thyroïde est le siège d'une fibrose importante, et la surcharge hémosidérinique, très accentuée, intéresse à la fois l'épithélium folliculaire et le tissu conjonctif.

3°) Les surrénales

Si chez le malade de Linquette, les 17 CS à 13 mg/24 h. témoignent d'une fonction surrénale satisfaisante, les 17 OH. CS sont abaissés chez celui de Bannerman et la réponse à l'A. C. T. H. est "limite", évoquant une atteinte de la surrénale ; dans l'observation d'Etienne-Martin, les 17 CS. et les 17 OH. sont également bas et s'effondrent par la suite, mais les auteurs n'ont pas effectué d'épreuve dynamique pour rechercher l'origine de cette insuffisance surrénale.

Les lésions anatomiques sont sensiblement analogues dans tous les cas étudiés : on retrouve une sidérose en général marquée, qui prédomine dans la zone glomérulée (88, 100, 110, 299) ; Whipple et Bradford (331) décrivent en outre une atrophie importante, bilatérale, du cortex surrénal dans leur observation n°4 ; Chevrel et coll. (76), au cours des anémies hémolytiques immunologiques, ne signalent qu'une surcharge légère, mais constatent par contre une certaine atrophie de la fasciculée et une fibrose glandulaire.

4°) L'hypophyse

a) Le malade de Bannerman présente un panhypopituitarisme avec défaillance gonadale, thyroïdienne, et surrénale.

Les G. T. U. sont négatives ; le test à la Métopirone n'entraîne aucune modification des 17 OH. alors que ceux-ci réagissent légèrement à l'A. C. T. H. exogène ; le taux d'A. C. T. H. plasmatique est indosable.

Etienne-Martin, lui, trouve une gonadotrophinurie normale.

b) L'étude histologique de l'adéno-hypophyse montre le plus souvent une surcharge importante et diffuse (Delarue, Ellis) ; Whipple et Bradford signalent en outre dans un cas une prédilection nette pour les cellules acidophiles.

5°) Le métabolisme phospho-calcique

a) Aucun auteur ne mentionne de signes cliniques de type tétanique ; Dalla Volta trouve une calcémie plutôt haute ; par contre, la malade n°1 de Schwartz et Blumenthal (293) présente, avant toute transfusion, et après une thérapeutique martiale minime, une hypocalcémie et une hyperphosphorémie majeures qui signent une défaillance parathyroïdienne.

b) Les altérations radiologiques du squelette, lorsqu'elles sont notées, sont semblables à celles que nous avons constatées dans les autres types de surcharge. Les unes sont plutôt spécifiques de la maladie causale, les autres semblent en rapport avec l'hypersidérose :

. Amincissement des corticales et trabéculation des épiphyses (Ellis-110)
. Aspect microgéodique des extrémités (Dalla Volta).
. Ostéoporose diffuse (Pontoni -282 , Dalla Volta -88).

c) Quant aux parathyroïdes, Dalla Volta les trouve normales, alors qu'elles sont le siège d'une importante surcharge chez les deux malades d'Ellis.

6°) **Le métabolisme glucidique et le pancréas**

a) Dans ce groupe comme dans les précédents, certaines observations ne comportent pas de diabète clinique alors qu'il existe parfois une hémochromatose authentique (100, 299) ; dans d'autres cas, l'hyperglycémie provoquée est normale (44, 96) ; elle est nettement perturbée dans l'observation de Paraf et coll. (261), où la glycémie de départ est déjà élevée ; la glycémie post-prandiale ou l'hyperglycémie provoquée est également pathologique dans celles de Byrd et Cooper (43) (Obs. N°3 et 4) et de Bannerman (15) ; enfin, le malade de Caroli et Bessis (59) ne présentait pas de diabète lorsque fut reconnue son hémochromatose, mais celui-ci est apparu à la période terminale après une thérapeutique transfusionnelle intensive (60).

On note chez plusieurs malades un diabète franc nécessitant le plus souvent une insulinothérapie (Houston -176 ; Linquette -209 ; Bell -18 ; Cattan -68 ; Stauffer -301 ; 1 cas de Block -26 ; Etienne-Martin -119). Ce diabète est terminal dans l'observation n°1 d'Ellis (110) et dans celle de Vuylsteke (325).

b) Les études anatomiques du pancréas ne montrent pas de corrélation nette avec les manifestations cliniques :

. Chez les sujets diabétiques : Vuylsteke découvre une sidérosclérose massive avec stéatose de toute la glande ; Ellis dans son cas n°1, décrit une sidérose diffuse prédominant nettement sur le parenchyme exocrine, avec fibrose extensive inter et intra-lobulaire, mais sans aucune modification des îlots de Langerhans. Cattan ne signale aucune altération pancréatique en dehors de la surcharge ferrique. Dans un cas de Bell enfin(n°11), les îlots de Langerhans sont respectés mais il existe une dégranulation complète des cellules bêta.

. Dans les observations sans diabète, la surcharge prédomine également sur le tissu exocrine, respectant les îlots endocrines (88, 100, 110, 299, 331) ; on a pu noter également une fibrose extensive du parenchyme (100, 110, 299), mais sans modification du tissu insulaire. Enfin, Chevrel et coll. (76) décrivent une fibrose inter-lobulaire en l'absence de surcharge ferrique.

B) LA SURCHARGE FERRIQUE DES CIRRHOSES

L'école de Caroli (4, 61, 62) insiste depuis de nombreuses années sur l'individualité physiopathologique des hémochromatoses secondaires à des atteintes hépatiques : ici en effet, c'est l'altération du parenchyme hépatique qui est la première en date (cirrhose dans l'immense majorité des cas), la surcharge ferrique ne se produisant que dans un deuxième temps, par augmentation de l'absorption digestive (Callender-54) ; celle-ci est facilitée par la richesse du vin en fer (Caroli et André-61), qui pourrait être le principal facteur de ces hémochromatoses. On voit la minceur de la barrière qui sépare ces dernières des sidéroses nutritionnelles que l'on observe chez les Bantous : peut-être les différences sont-elles liées uniquement à la sévérité des lésions hépatiques.

1°) **Les manifestations cliniques et biologiques de dysendocrinie** sont difficiles à interpréter chez ces malades, en raison des troubles multiples liés à l'atteinte hépatique elle-même. Elles sont néanmoins classiques et se rapprochent de ce que l'on observe au cours des hémochromatoses idiopathiques, mais seraient cependant moins fréquentes. Cette différence peut résider dans le fait que l'évolutivité de la cirrhose emporte ces malades avant que les lésions endocriniennes liées à la surcharge ferrique n'aient eu le temps de se manifester.

. Dans la série de Caroli (61, 62), 4 malades sur 20 présentent une atrophie testiculaire, et la pilosité est diminuée dans 10 cas. Dosés chez 15 sujets, les 17 CS. sont normaux deux fois seulement et abaissés le reste du temps. Le diabète semble moins fréquent que dans l'hémochromatose idiopathique : 5 diabètes vrais et une hyperglycémie provoquée pathologique. Rambert (286) est du même avis. En fait, toutes les anomalies décrites ici peuvent être rapportées aussi bien à la cirrhose qu'à l'hémochromatose.

. Les études de Vague et coll. sur l'axe hypophyso-surrénal (166, 311, 315) montrent, dans 2 cas sur 4 d'hémochromatose secondaire, une réponse surrénale à l'A. C. T. H. et à la Métopirone nettement diminuée, en partant chez ces 4 sujets de taux de base inférieurs à la normale. Les auteurs concluent à une "paresse" de l'axe hypophyso-surrénal. Par contre un malade atteint de cirrhose éthylique simple répond de façon strictement normale aux épreuves dynamiques. Quant aux G. T. U elles sont négatives dans 1 cas seulement sur les 4. Chez un sujet, elles sont comprises entre 5 et 25 U. S. ; la biopsie testiculaire montre néanmoins un arrêt de la spermatogénèse au stade spermatocyte, mais ce malade est âgé de 63 ans.

2°) **Les études anatomo-pathologiques** montrent des aspects différents selon les auteurs :

. Cachera et Darnis (52) ne trouvent que rarement une sidéro-sclérose pancréatique, et il n'y a jamais de fer dans les îlots de Langerhans ; dans 6 cas sur 7, ils ne constatent aucune surcharge des glandes endocrines et le 7ème présente une sidérose minime de la zone glomérulée.

. Caroli et André, par contre (62), décrivent une infiltration pluri-viscérale dans une de leurs observations, et rapportent un cas de Castelman avec diabète et sidéro-sclérose pancréatique.

3°) **Citons enfin** les quelques cas d'hémochromatose secondaire décrits après anastomose porto-cave : Caroli et André (62) en retrouvent dans la littérature 5 observations dont deux avec diabète ; l'hémosidérose est généralisée et la sclérose pancréatique fréquente.

IV - CONCLUSION

L'étude des surcharges ferriques secondaires à des affections très différentes, nous a permis de réunir un nombre d'observations assez important dans lesquelles on note des perturbations fonctionnelles d'une ou plusieurs glandes endocrines. Ces manifestations sont d'ailleurs très semblables, et ne diffèrent d'un malade à l'autre ou d'un groupe à l'autre que par leur gravité et non par leurs caractères fondamentaux. Hypogonadisme d'allure secondaire et troubles de la glyco-régulation sont les anomalies de loin les plus fréquentes et les plus accentuées ; les surrénales sont en général peu touchées et leurs altérations, sauf dans des cas très rares, paraissent plutôt fonctionnelles, mais sans qu'on puisse exclure un certain degré d'atteinte organique ; les troubles du fonctionnement thyroïdien sont tout à fait exceptionnels. Ainsi, l'insuffisance hypophysaire qui apparaît dans un certain nombre de cas est le plus souvent dissociée, la fonction gonadotrope étant la plus touchée.

Sur le plan histologique, on découvre la plupart du temps une surcharge ferrique pluri-glandulaire, d'intensité variable ; elle s'accompagne parfois d'un certain degré de sclérose qui peut aller, exceptionnellement il est vrai, jusqu'à la destruction complète du parenchyme glandulaire.

Chapitre II

LE SYNDROME ENDOCRINIEN DES HEMOCHROMATOSES PRIMITIVES

Les troubles endocriniens constituent, par leur fréquence et leur intensité, le quatrième grand symtôme des hémochromatoses idiopathiques.

Nous nous attarderons principalement sur les caractères particuliers des hémochromatoses juvéniles, afin de les comparer à nos propres observations de sidérose transfusionnelle chez l'enfant. En ce qui concerne la forme de l'adulte, nous résumerons les grands traits de ces manifestations, avec les données récentes qui permettent d'en éclairer quelque peu le mécanisme.

I - LES HEMOCHROMATOSES JUVENILES

Les noms de De Gennes et Royer de Véricourt (22, 136, 137, 138, 291) sont attachés à l'individualisation, au sein des hémochromatoses idiopathiques, du syndrome endocrino-hépato-myocardique, apanage du sujet jeune, où les désordres endocriniens tiennent une place prépondérante. Leurs manifestations sont en effet beaucoup plus intenses que chez l'adulte, car elles surviennent sur un organisme en plein développement.

Le nombre réduit d'observations publiées n'a pas permis l'étude systématique de chaque glande endocrine en particulier, mais les données dont nous disposons actuellement permettent de dégager les grands traits de ce syndrome.

Perkins et coll. en 1965 (270) ; font, à propos d'un cas chez un enfant de 14 ans, la revue de la littérature et trouvent 10 observations seulement avant 20 ans. En fait, il semble que l'on puisse étendre jusqu'à 25 ans ou même 30 ans le cadre des hémochromatoses juvéniles, car les troubles sont analogues même lorsque la symtômatologie clinique de la surcharge apparaît de façon plus tardive :

A) SUR LE PLAN CLINIQUE

L'élément majeur des désordres endocriniens que présentent ces sujets réside dans les troubles graves au niveau de la sphére génitale.

1°) **Chez le garçon:** l'impubérisme avec infantilisme sexuel et parfois somatique, est la règle (2, 22, 74, 83, 270). Dans les quelques cas où la puberté a pu se produire, parfois de façon tardive (283) et incomplète, on assiste, dans les années qui suivent, à la constitution d'un véritable infantilisme réversif, avec perte de la libido, chute des poils, atrophie testiculaire (245), azoospermie et gynécomastie dans un cas (283).

2°) **Chez la fille** au contraire, l'impubérisme est rare (182) ; les premières règles surviennent en principe à l'âge normal, parfois de façon tardive (245), mais surtout, une aménorrhée définitive s'installe dans les mois ou les années qui suivent, avec régression sexuelle et aspect involutif des organes génitaux internes (74, 83, 121, 245). Lorsque ces jeunes femmes se sont mariées, ou bien il n'y a pas eu de grossesse (74, 245) ou bien celle-ci n'a pu se dérouler normalement : avortement, enfant mort-né (121). Nous n'avons relevé qu'une observation, concernant une femme dont les troubles sont apparus à 28 ans, où une grossesse a pu être menée à terme à l'âge de 22 ans (74).

Chez certains sujets, on note des anomalies de la croissance (2, 182) et de la maturation squelettique : retard de l'âge osseux (Althausen et Kerr-2 ; Mielke, cité par Perkins-270), macroskélie (2) ; mais ces troubles sont inconstants, et le développement somatique est normal dans d'autres cas.

B) LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

1°) **La fonction surrénale et génitale** est étudiée par quelques auteurs :

. Nussbaumer et Plattner (245) constatent chez deux jeunes femmes (obs. N°1 et 3) une diminution importante des 17 CS, avec troubles ioniques terminaux, évocateurs d'une insuffisance surrénale. De même, le malade de Coppo et Scalfi (83) présente une défaillance clinique et biologique du cortex surrénal. Par contre, dans l'observation n° 3 de Charlton (74), si l'abaissement des 17 CS. témoigne d'un hypogonadisme certain, le test de Thorn est normal ; une femme sur les deux étudiées par cet auteur montre une diminution des 17 CS.

. Les G. T. U. sont négatives chez deux malades de Charlton.

2°) **Aucune publication** ne mentionne de troubles dans le fonctionnement thyroïdien ou le métabolisme phospho-calcique.

3°) **Quant au diabète, il est inconstant :**

.L'hyperglycémie provoquée est normale dans certains cas (n°1 et 2 de Charlton ; n°3 de Nussbaumer ; Felts -121 ; Portella-283) ; Althausen et Kerr constatent une hypoglycémie secondaire après une courbe normale ; celle-ci est manifestement pathologique dans d'autres observations (n°1 et 2 de Jimenez-Diaz (182) ; n°2 de Nussbaumer ; Perkins)

. Plusieurs malades présentent un diabète (n°1 de Nussbaumer; n°2 de Coppo et Scalfi ; n°3 de Jimenez-Diaz ; n°3 et 4 de Charlton ; Bezançon -22).

. Chez les 3 frères de son patient, qui présentent tous une hypersidérémie nette, Perkins trouve une courbe d'hyperglycémie provoquée normale.

C) L'ETUDE HISTOLOGIQUE

L'état des glandes endocrines est décrit de façon détaillée dans les travaux de Bezançon et coll. (22), Royer de Véricourt (291), Perkins (270), Charlton (74), Nussbaumer et Plattner (245) :

1°) **La thyroïde et la zône glomérulée de la cortico-surrénale** sont en général le siège d'une surcharge hémosidérinique importante, sans fibrose dans certains cas (74), avec une sclérose marquée dans d'autres (245, 291), qui peut aboutir à une atrophie de la thyroïde avec aspect non fonctionnel (245), ou de la surrénale (22).

2°) **Les gonades** montrent des altérations souvent majeures :

L'ovaire n'a été étudié que dans 3 cas : il présente un aspect non fonctionnel dans l'un (245), des follicules primordiaux en voie de développement dans l'autre (74), une atrophie dans le troisième (Smith cité par Perkins).

A l'examen histologique des testicules, on découvre la plupart du temps une atrophie (270, 291), avec azoospermie (283), une régression de la lignée germinale avec atrophie et hyalinisation des tubes, et une sclérose insterstitielle (22, 74).

3°) **L'hypophyse** présente une surcharge variable : tantôt nulle (Bezançon, Smith cité par Perkins), ailleurs importante (Stroder cité par Perkins) avec possibilité de nécrose (74).

4°) **Les parathyroïdes** sont massivement infiltrées d'hémosidérine dans les cas où elles ont été examinées (74, 245).

5°) **Le pancréas** enfin, montre le plus souvent (74, 291) une sidérose et une sclérose très importantes qui respectent, même en cas de diabète, les îlots de Langerhans. Les hémochromatoses juvéniles sont donc caractérisées par des altérations très sévères des fonctions endocrines qui, si elles peuvent atteindre la surrénale et le pancréas, prédominent nettement au niveau de la sphère génitale.

II - L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE

Depuis la première description par Claude et Sourdel en 1912 (78), de graves lésions des glandes endocrines au cours d'une hémochromatose, les observations se sont multipliées, et chacune de ces glandes

a été l'objet d'études approfondies ; la littérature s'enrichit tous les jours d'observations et d'explorations nouvelles. Nous voudrions ici, dans un but de comparaison, dégager les principaux caractères de ce syndrome endocrinien sur lequel s'est penché De Gennes suivi d'un grand nombre d'auteurs, tant sur le plan clinique et biologique (1, 11, 55, 140, 141, 143, 153, 168, 186, 328) qu'anatomique (69, 169, 221, 222). Les travaux,portant habituellement sur des séries assez courtes, ne sont pas toujours très concordants ; récemment, Madame Modigliani-Kourilsky dans sa thèse inspirée par Bricaire, a fait le point dans une étude très complète sur 88 malades (47, 236).

A) L'ATTEINTE GONADIQUE

Constante et précoce, c'est la plus anciennement connue (58, 195, 196).

1°) Chez l'homme

a) Sur le plan clinique, les nombreux travaux de Gilbert-Dreyfus et coll. (147,148, 149) ont précisé la symptômatologie : impuissance et diminution de la libido sont les premiers signes, précédant parfois de plusieurs années les autres manifestations de l'hémochromatose. L'hypogonadisme s'aggrave progressivement avec disparition de la pilosité, puis involution des organes génitaux, aboutissant parfois à un infantilisme réversif avec atrophie testiculaire.

b) Les manifestations biologiques évoluent parallèlement à l'atteinte clinique : l'effondrement des 17 CS.est précoce et pratiquement constant. Mme Modigliani, dans les différentes statistiques, ne les trouve jamais supérieurs à 12 mg/24 h., et dans l'immense majorité des cas, ils sont inférieurs à 6 mg. Mais la sécrétion testiculaire d'androgènes est rarement nulle, et il persiste la plupart du temps, après freinage par la Dexaméthasone, une légère excrétion de 17 CS.d'origine gonadale (Michard-230 ; Noury - 244).

La gonadotrophinurie est inférieure à 5 US.dans 56 % des cas, comprise entre 5 et 25 dans 44 %. Elle n'est pratiquement jamais augmentée (236).

Le test aux gonadotrophines donne des résultats variables : la réponse des stéroïdes urinaires, positive dans quelques rares cas, est le plus souvent faible ou négative ; mais Gilbert-Dreyfus et coll. (147) pensent que la négativité du test peut être due à une insuffisance des doses administrées pour un hypogonadisme déjà ancien, puisque chez leurs malades les gonadotrophines sont toujours actives lorsqu'elles sont utilisées à titre thérapeutique pendant plusieurs semaines.

En fait, les choses semblent plus complexes, et deux groupes de travaux récents, loin d'apporter la lumière sur le mécanisme intime de cet hypogonadisme, viennent augmenter encore l'incertitude qui règne dans ce domaine :

- Gilbert-Dreyfus et Savoie en 1967(151) dosent la testostérone plasmatique à l'état basal et après stimulation par les gonadotrophines, chez 9 hémochromatosiques :

. 3 malades sans hypoandrisme présentent un taux normal qui s'élève correctement sous gonadotrophines.

. Chez 6 hypoandres, le taux de base est effondré, mais la testostérone plasmatique augmente dans des proportions normales chez 4 d'entre eux ; les 2 autres malades sont âgés, et l'un d'eux présente des altérations graves de l'état général.

Le taux urinaire des 17 CS. ne s'est modifié chez aucun des sujets.

- Gay et coll. en 1968 (134), ont dosé par la technique radio-immunologique la F. S. H. plasmatique : ils trouvent un taux normal dans tous les cas, même lorsque la gonadotrophinurie est inférieure à 5 US. Par contre, elle n'est jamais augmentée comme au cours des hypogonadismes primitifs.

c) Un dernier élément est intéressant à considérer : c'est le rôle éventuel du diabète sur l'insuffisance génitale (47, 151, 152). S'il n'est certainement pas responsable de l'atteinte génitale, il joue, comme les lésions hépatiques, un rôle aggravant certain, et c'est chez les malades diabétiques que l'on rencontre les hypogonadismes les plus graves et les taux des 17 CS. les plus bas.

Mais peut-être ce fait est-il du à ce que le diabète est en général l'une des manifestations les plus tardives de l'hémochromatose, survenant à un stade où existent déjà des altérations sévères de tous les parenchymes.

d) Les modifications histologiques du testicule comportent une série de troubles successifs (148) :

. disparition des cellules de Leydig,

. puis trouble de la maturation germinale avec régression des formes les plus évoluées,

. disparition des spermatogonies,

. dans un dernier stade enfin, ce sont les cellules de Sertoli qui s'effacent à leur tour.

Parallèlement, les parois tubulaires subissent un épaississement progressif. On ne trouve pratiquement jamais de fer dans les tubes ni dans les cellules de Leydig.

e) L'interprétation de ces lésion génitales a soulevé de multiples hypothèses pathogéniques, mais aucune n'a pu jusqu'ici expliquer la totalité des phénomènes observés.

- L'hypothèse d'une lésion primitive du testicule, seule responsable de l'hypogonadisme, est actuellement rejetée par l'immense majo-

rité des auteurs, et les dosages de la testostérone plasmatique viennent apporter un argument de plus contre cette interprétation.

- Il n'en reste pas moins vrai que l'hypothèse d'une défaillance hypophysaire, défendue par Gilbert-Dreyfus et coll., ne suffit pas pour éclairer tous les aspects de cette insuffisance génitale. En sa faveur plaident :

. la diminution fréquente des G.T.U. et la persistance d'une sécrétion testiculaire d'androgènes ;

. l'absence de fer dans les testicules ;

. le monomorphisme et l'ordre de succesion des altérations testiculaires ;

. l'action des gonadotrophines sur le testicule et sur la testostérone plasmatique.

Mais un certain nombre de faits restent alors inexpliqués :

. l'absence de nécrose ou de fibrose hypophysaire dans la plupart des cas ;

. la persistance de certaines fonctions hypophysaires qui conduit à dissocier ces altérations ;

. l'existence de nombreuses observations avec G.T.U. normales ou même augmentées alors qu'il existe une insuffisance génitale certaine ;

. la négativité fréquente du test aux gonadotrophines ;

. enfin, la présence de F.S.H. dans le plasma chez des sujets dont la gonadotrophinurie est nulle.

- Azerad et coll. (11), pour tenter d'expliquer certaines de ces divergences, ont envisagé la possibilité d'une atteinte dissociée des gonadostimulines, avec disparition précoce de la L.H. et plus tardive de la F.S.H. Seul le dosage radio-immunologique de la L.H. plasmatique permettrait de vérifier cette hypothèse.

- Enfin, l'atteinte des frêles structures hypothalamiques a été évoquée : c'est elle sans aucun doute qui pourrait expliquer le mieux les variations que l'on observe. Malheureusement, cette hypothèse ne repose sur aucune base solide, et la seule étude expérimentale, faite chez le rat, si elle montre une involution testiculaire, n'a pas permis de mettre en évidence des dépôts hémosidériniques au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus . Par contre, si l'on arrive à démontrer le trouble de la sécrétion de L.H., isolé au début, l'origine diencéphalique semblerait probable, se rapprochant de ce que l'on voit dans les aménorrhées hypothalamiques (312).

- Aussi les différents auteurs se demandent-ils (151, 328), à la suite de Harvier et de Kondakis (192), s'il ne s'agit pas en fait d'un trouble génétique touchant à la fois, par le jeu de déficits enzymatiques qui restent à élucider, l'absorption du fer et le système endocrinien dans son ensemble.

2°) Chez la femme

Les observations d'hémochromatose sont rares ; elles surviennent après la ménopause et sont exceptionnelles en période d'activité génitale. On assiste alors, après une période de spanioménorrhée, à l'installation d'une aménorrhée définitive avec disparition progressive des caractères sexuels secondaires et involution de l'appareil génital. Les G.T.U. sont souvent négatives, et l'effondrement des œstrogènes et du prégnandiol urinaires témoignent de la faillite des fonctions ovariennes.

Sur le plan histologique, Hedinger (169) trouve des ovaires petits, parfois atrophiques, ne contenant pratiquement pas de fer, et sans lésions majeures.

B) LA THYROIDE

1°) Etude clinique et explorations fonctionnelles

Si l'on a pu observer les signes typiques du grand myxœdème (Cachera et Lamotte - 51 ; Darnall - 89 ; Mac Allen - 219), celui-ci est cependant aussi rare que l'hyperthyroïdie (Williams - 333 ; Albeaux-Fernet 1 - 2 ans avant la découverte de l'hémochromatose). Par contre, de nombreux auteurs soulignent la fréquence de petits signes évocateurs d'une insuffisance thyroïdienne légère : Mme Modigliani et Bricaire les retrouvent dans 20 % de leurs observations ; Justin-Besançon note des signes francs dans un cas (186). Les explorations biologiques confirment d'ailleurs cette impression clinique, en montrant assez souvent un M.B. diminué et une fixation insuffisante de l'131 I. (11, 47, 71, 72, 99, 141, 219, 236) ; mais celle-ci se relève toujours sous T.S.H., et il n'est guère à notre connaissance que l'observation de Mac Allen et coll. (219), où la négativité du test de Querido témoigne d'une atteinte thyroïdienne primitive. Mirouze et coll. (233) enfin, rapportent une observation où la thyroïde semblerait s'épuiser rapidement, l'épreuve à la T.S.H. étant négative après un test au Néomercazole positif.

2°) Les modifications histologiques

Elles sont assez stéréotypées : les observations où la thyroïde est intacte sont exceptionnelles (Carnot et Caroli - 58). On constate toujours une sidérose importante de l'épithélium folliculaire, qui affecte également le conjonctif ambiant ; elle n'apparaît que très rarement dans la colloïde (169). Dans certains cas on peut observer une atrophie glandulaire (169, 260) ; enfin, on décrit souvent une fibrose nette, parfois marquée (71, 72, 195, 219) et des aspects d'hypofonctionnement glandulaire (186, 195).

Ici encore, les troubles de la fonction thyroïdienne, habituellement légers, ne semblent pas trouver leur explication sauf de façon exceptionnelle, dans une altération primitive du parenchyme, mais plutôt dans une insuffisance de la stimulation hypophysaire.

C) LA CORTICO-SURRENALE

1°) Aspects cliniques et biologiques

On ne peut, chez ces malades atteints de troubles métaboliques divers, attribuer au seul cortex surrénal l'asthénie ou l'hypotension ; quant à la mélanodermie, elle ne présente pratiquement jamais l'aspect d'une maladie d'Addison. Les observations d'insuffisance surrénale vraie sont heureusement fort rares (Oddo - 246 ; Labbé et Boulin - 38, 197 ; De Gennes - 142 - : deux cas ; Lévy et Bert - 205 ; Weill - 330).

En pratique, c'est aux épreuves biologiques que l'on demande des renseignements précis sur l'état fonctionnel des surrénales. De nombreux auteurs se sont attachés à ces études (Bourel et coll. - 40 ; Darnaud - 90 , De Gennes - 142 ; Lévy et Bert - 205 ; Rogers - 289 ; Vague et coll. - 166; 311, 315),mais le problème a été abordé par tous ceux qui s'intéressent aux troubles endocriniens des hémochromatoses (11, 47, 98, 134, 140, 141, 168, 230, 244, 271, 328). Leurs recherches ont abouti à des conclusions tout à fait superposables :

- les 17 CS. sont nettement abaissés dans les deux sexes, et chez l'homme, plus bas que ne le voudrait l'insuffisance génitale, d'autant plus que, nous l'avons vu, une partie des 17 CS. qui persistent est d'origine testiculaire. Cette diminution implique donc une défaillance surrénale, dont témoigne également l'abaissement des 17 OH.

- Le test de Thorn est rarement négatif de façon absolue (1 cas sur 70 de Bourel - 40). La plupart du temps, la réponse est normale ou faible.

- Le test à la Métopirone donne des résultats variables : parfois négatif, il est souvent médiocre, ailleurs normal.

En définitive, rares sont les cas où l'on peut affirmer l'insuffisance surrénale soit primitive, soit secondaire à une altération majeure de la fonction corticotrope hypophysaire. En revanche on se trouve fréquemment en présence de réponses insuffisantes aussi bien à l'A.C.T.H. exogène qu'à la Métopirone, et on est amené à parler dans ces cas de "paresse" surrénale , ou d' "inertie de l'axe hypophyso-surrénal", sans qu'il soit possible de faire la part entre ce qui revient à une lésion surrénale et ce qui est du à une altération du système hypothalamo-hypophysaire. Seules les épreuves dynamiques explorant séparément l'hypophyse et l'hypothalamus, avec dosage de l'A.C.T.H. plasmatique, pourront permettre une meilleure compréhension de ces anomalies réelles mais discrètes.

Signalons enfin l'allongement de la demi-vie du cortisol, constaté par Gilbert-Dreyfus et coll. (151) chez deux malades. Les auteurs l'attribuent à un défaut d'utilisation périphérique, mais il peut aussi bien être du , comme d'ailleurs pour les autres hormones, à un défaut du métabolisme hépatique.

2°) Les données anatomiques

Elles sont en général en faveur d'une origine haute des troubles : si l'on constate en effet une sidérose importante de la glomérulée, les autres zones sont respectées, et on n'observe pas de signes de souffrance cellulaire.

Dans certains cas, la surrénale présente une sclérose (52) d'importance variable, mais qui peut détruire la glande de façon presque complète, en s'associant dans ce cas à des perturbations fonctionnelles manifestes (Guillon - 168; Labbé et coll. - 195).

D) L'HYPOPHYSE

L'atteinte hypophysaire se jugeait jusqu'à ces dernières années uniquement sur l'importance et les caractères des altérations fonctionnelles au niveau des glandes cibles ; la mesure des G.T.U. et le test à la Métopirone permettent depuis peu de cerner de plus près ce problème, mais c'est dans le dosage direct des hormones hypophysaires et dans les épreuves dynamiques explorant séparément les fonctions hypothalamiques et hypophysaires, que réside l'avenir. Les observations dans ce domaine sont encore très réduites mais apportent déjà un certain nombre d'éléments positifs.

1°) L'état fonctionnel des glandes cibles

Dans plusieurs cas un déficit pluri-glandulaire, corrigé par les stimulines correspondantes, permet d'affirmer un panhypopituitarisme (10, 47, 233, 236, 271). Mais la plupart du temps, les défaillances périphériques sont partielles et dissociées avec, par ordre de fréquence : atteinte de l'axe hypophyso-gonadique, puis hypophyso-surrénal et enfin hypophyso-thyroïdien, le plus rare.

2°) Les tests explorant la fonction hypophysaire

a) Les tests indirects.

- L'épreuve à la Métopirone montre dans certains cas une "réserve hypophysaire en A.C.T.H." diminuée ou nulle, alors que le test de Thorn normal, témoigne de l'intégrité des surrénales.

- Le test au Néomercazole, son homologue pour l'exploration de la T.S.H., est plus infidèle. Il dénonce parfois , selon Mirouze (233), un déficit de la fonction thyréotrope.

b) Le dosage des hormones hypophysaires.

- La mesure des G.T.U. par des techniques biologiques, utilisée depuis longtemps, révèle nous l'avons vu, leur diminution fréquente ;

mais celles-ci peuvent persister malgré l'existence de signes d'hypogonadisme.

- Le dosage radio-immunologique de la F.S.H. montre d'ailleurs un taux sanguin normal même si les G.T.U. sont négatives (134).

- Enfin, Gay et coll. (134) ont dosé la S.T.H. par la technique radio-immunologique, chez 8 hémochromatosiques, avant et après stimulation par l'Arginine et l'Insuline. Les taux de base sont souvent élevés ; la réponse à l'Arginine et/ou à l'Insuline est toujours normale, parfois exagérée : mais il s'agit de malades diabétiques. En tout cas, aucun de ces sujets ne présente d'atteinte de la sécrétion hypophysaire de somathormone.

Franchimont et coll. (126) trouvent une réponse à l'hypoglycémie insulinique normale chez un malade et nulle chez un deuxième dont le taux de base était indosable. La stimulation par l'Arginine n'entraîne aucune augmentation de la S.T.H. dans un cas.

3°) L'étude histologique de l'adéno-hypophyse

C'est à son niveau que l'on observe les lésions les plus sévères. L'hypophyse est normale chez un malade de Gilbert-Dreyfus et coll. (148) qui ne présentait cliniquement aucun signe d'insuffisance génitale, et dont l'histologie testiculaire est également normale.

Cependant, on constate la plupart du temps une surcharge ferrique diffuse : régulièrement distribuée dans toutes les cellules selon Hedinger (169), elle peut prédominer dans certains groupes cellulaires : basophiles (Gilbert-Dreyfus - 147, 148) ou acidophiles (Pagès - 260).

De nombreux auteurs signalent surtout beaucoup plus souvent que pour les autres glandes endocrines, la possibilité de nécrose cellulaire et d'une fibrose glandulaire parfois importante (55, 168, 169, 186, 195, 230) ; chez une malade d'Althausen et Kerr (2), l'hypophyse est pratiquement détruite par une hémorragie ; Azerad et Lubetzki (10) décrivent une sclérose extensive avec un foyer nécrotique qui correspond cliniquement à un hypopituitarisme, et a évolué, après une hématémèse grave, sur le mode d'un véritable syndrome de Sheehan.

4°) Interprétation

a) L'origine hypophysaire des troubles endocriniens repose ainsi sur des bases cliniques, biologiques, et histologiques solides, mais certains caractères de ces manifestations restent inexpliqués et paraissent même contradictoires :

-Au premier plan, l'existence d'un diabète nécessitant souvent de fortes doses d'insuline, alors que l'insuffisance hypophysaire tend habituellement à l'améliorer : c'est ce que l'on observe d'ailleurs dans l'observation d'Azerad et Lubetzki.

- Par ailleurs, certaines observations font apparaître des insuffisances endocriniennes sans aucun doute primitives, et d'autres, plus nombreuses, montrent une défaillance glandulaire périphérique d'allure secondaire, alors que la sécrétion hypophysaire est respectée : cela est vrai en particulier pour l'appareil génital.

- La persistance d'une sécrétion de S.T.H. chez 8 malades est à rapprocher d'une observation d'acromégalie vérifiée par l'histologie (58, 288), et d'une autre douteuse (274), affirmant l'intégrité de cette fonction hypophysaire.

- De même, la présence d'une mélanodermie authentique conduit à admettre la conservation de la sécrétion de M.S.H. par l'anté-hypophyse alors que celle d'A.C.T.H. est altérée.

b) Deux théories ont été avancées pour tenter d'expliquer ces discordances :

- La première, qui semble actuellement recueillir la majorité des suffrages, est celle d'une insuffisance hypophysaire dissociée et progressive, touchant en premier lieu la sécrétion de L.H. avec conservation de la F.S.H. ; celle-ci serait atteinte ensuite, et enfin l'A.C.T.H. et la T.S.H. ; par contre, la sécrétion de somathormone et de M.S.H. semblent respectées.

- L'hypothèse d'une lésion hypothalamique est, nous l'avons dit, la plus satisfaisante pour expliquer non seulement l'atteinte gonadique, mais également les autres troubles endocriniens. Cependant elle reste entièrement à prouver, car elle ne repose sur aucune base clinique ni expérimentale.

E) LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Il n'a jamais fait l'objet d'une étude systématique en dehors des travaux de Delbarre (101, 102), et seules quelques observations mentionnent au passage des mesures biologiques ou des anomalies radiologiques.

1°) Etudes cliniques et biologiques

Aucun auteur n'a décrit de manifestations évocatrices d'une insuffisance parathyroïdienne.

a) Les dosages sanguins du calcium et du phosphore sont mentionnés dans les observations de Mac Allen et coll. (219), de Mme Modigliani (236 : deux cas), d'Albeaux-Fernet (1 : 1 cas), et de Delbarre (101, 102) : la calcémie est en général normale ou un peu élevée, jamais effondrée ; la phosphorémie est normale, parfois basse, rarement augmentée (obs. N°1 de Delbarre - 101 ; obs. N°3 de Mac Allen). On n'a jamais observé l'association hypocalcémie-hyperphosphorémie évocatrice d'une insuffisance parathyroïdienne.

b) L'étude de la calciurie montre des résultats très variables selon les travaux : Delbarre est le seul à avoir constaté, soit par périodes, soit de façon permanente, une hypercalciurie pouvant dépasser 500 mg/24 heures.

Dans les observations de Gay et coll. (134) elle est normale, tandis que dans celles d'Albeaux-Fernet (N° 1) et de Mme Modigliani, elle est plutôt basse.

Par contre, tous les malades étudiés par ces différents auteurs sont porteurs d'une ostéoporose.

c) Le test à la Vitamine D modifie peu la calciurie chez le malade d'Albeaux-Fernet ; il l'augmente au contraire nettement chez les sujets étudiés par Delbarre.

d) L'épreuve de perfusion calcique n'entraîne qu'une élévation discrète de la calciurie dans les cas explorés par Albeaux-Fernet et Mme Modigliani ; cette faible augmentation témoigne d'une rétention importante du calcium injecté ; dans celles de Delbarre par contre, celle-ci est presque nulle.

e) Le bilan calcique enfin est négatif chez les malades de Delbarre.

2°) Les radiographies du squelette

Elles montrent avec une grande fréquence, au cours de l'hémochromatose idiopathique, une ostéoporose typique diffuse, qui est responsable assez souvent de fractures pathologiques ou de tassements vertébraux (Delbarre, Albeaux-Fernet, Madame Modigliani). La chondrocalcinose n'a été observée que dans l'hémochromatose idiopathique (102).

3°) Les études histologiques

a) La biopsie osseuse n'a été étudiée que par Delbarre et dans un cas d'Albeaux-Fernet : elle révèle des images caractéristiques d'ostéoporose.

b) Les parathyroïdes sont de façon pratiquement constante le siège d'une surcharge hémosidérinique massive portant à la fois sur les cellules épithéliales et le tissu conjonctif, mais sans qu'aucun auteur ne signale de modifications architecturales (168, 169, 260, 328).

4°) Interprétation

Si les troubles sévères du métabolisme phospho-calcique notés par Delbarre, ne vont pas dans le sens d'une insuffisance parathyroïdienne mais sont en faveur d'un dérèglement du métabolisme osseux, il faut souligner la possibilité d'une hypocalciurie et d'une avidité de l'organisme

pour le calcium injecté, dans certains cas. Delbarre, se fondant sur les bons résultats cliniques et biologiques de l'androgénothérapie, tend à attribuer ces anomalies à l'insuffisance gonadique des malades.

Mme Modigliani soulève l'hypothèse d'une hypercalciurie par augmentation de la sécrétion de S.T.H. Cette interprétation est compatible avec les dosages réalisés par Gay et coll.

F) LE METABOLISME GLUCIDIQUE

Les troubles de la glyco-régulation sont d'une extrême fréquence au cours de l'hémochromatose idiopathique : 50 à 80 % des malades, selon les statistiques, sont atteints de diabète clinique, et parmi les sujets non diabétiques, nombreux sont ceux dont la courbe d'hyperglycémie provoquée est nettement pathologique (39, 285, 286). Cependant, tout ne se résume pas à une insuffisance pancréatique , et l'interprétation de ces perturbations pose encore des problèmes non résolus.

1°) Sur le plan clinique

Les caractères mêmes du diabète sont encore l'objet de discussions. Si Labbé (195) et Boulin (38) admettaient sa gravité et sa résistance au traitement, de nombreux auteurs réfutent actuellement cette interprétation, et ne signalent pas de difficultés majeures pour équilibrer leurs malades.

Cependant ce diabète n'est pas aussi banal que ne voudrait le laisser entendre Kondakis (192). Survenant la plupart du temps en dernière place parmi les manifestations de l'hémochromatose (Rambert -286 ; Uhry - 306), il nécessite assez souvent des doses d'insuline nettement supérieures à celles d'un diabète pancréatoprive (Basténie et Pirart - 17; Mirouze - 234 ; Rambert - 286 ; Darnaud - 91) ; par contre, l'insulino-résistance vraie avec présence d'anticorps anti-insuline n'a été rencontrée que de façon tout à fait exceptionnelle par Eskind (116).

La principale caractéristique du diabète au cours de l'hémochromatose est son instabilité, soulignée dans divers travaux : elle est due , plus qu'à des poussées d'acidocétose, à de fréquents épisodes hypoglycémiques, absolument imprévisibles, et qui peuvent d'ailleurs survenir en l'absence même d'insulinothérapie (91, 234, 286, 306).

Signalons enfin, bien que cela sorte du sujet qui nous occupe, la rareté des complications dégénératives.

2°) Les épreuves biologiques

Elles ont été multipliées à l'envi, pour tenter de préciser les mécanismes responsables de l'individualité de ce diabète.

a) Les épreuves dynamiques avec mesure de la glycémie (hyperglycémie provoquée per os et intraveineuse, test insuline-glucose de Himmsworth) donnent des résultats différents selon les cas :

- Pour Bourel et coll. (39), elles ne montrent aucune différence avec le diabète maigre banal.

- Pour d'autres au contraire (Darnaud, Uhry), la flèche d'hyperglycémie provoquée est anormalement haute et prolongée, et l'utilisation du glucose en présence d'insuline se trouve très diminuée.

b) Les dosages de l'insuline plasmatique, à l'état basal et au cours d'épreuves de stimulation, sont encore très peu nombreux mais concordants :

- Parmi les malades atteints de diabète latent, Gay et coll. trouvent dans un cas des anomalies tout à fait semblables à celles du diabète débutant de l'adulte : flèche d'insulinémie retardée et très élevée, à partir d'un taux de base abaissé. Mirouze, par la technique radio-immunologique (86), et Pozza par une méthode biologique (86, 284), observent les mêmes anomalies : sécrétion lente mais importante ; la réponse au Tolbutamide est normale.

- Chez les diabétiques avérés, l'insulinémie est basse et le reste au cours de l'hyperglycémie provoquée, dans un cas de Gay (134) ; Rambert signale une diminution de l'insulinémie dans les hémochromatoses évoluées (286).

3°) Les altérations histologiques du pancréas

Nous ne nous attarderons pas sur la sidéro-sclérose importante et quasi constante qui fait partie du tableau anatomique classique des hémochromatoses ; soulignons toutefois l'intégrité habituelle des îlots de Langerhans qui sont peu surchargés, même en cas de diabète ; ils ne disparaissent complètement que dans quelques rares cas. Selon Guillon (167), ils sont souvent raréfiés, petits, les cellules bêta y sont en proportion et de morphologie variables; Hedinger (169) au contraire, les trouve le plus souvent de dimensions normales.

Deux travaux particulièrement intéressants ont décrit de façon précise les lésions pancréatiques :

- Dans l'étude de Cachera et Darnis (52), les îlots de Langerhans sont intacts, et ne contiennent pratiquement pas de fer. Par contre, chez les malades diabétiques et uniquement chez eux, le foie montre deux aspects caractéristiques du diabète pancréatoprive :

. stéatose hépatique,
. diminution de la charge en glycogène.

- Bell (18) lui, décrit au niveau du pancréas endocrine, des aspects qui tendent à le distinguer du diabète ordinaire : il n'observe chez les malades atteints de diabète bronzé, aucun îlot hyalin alors qu'il en trouve 46 % chez les autres ; en revanche la dégranulation des cellules bêta est constante ; celle-ci, fait important, est retrouvée chez un grand nombre de malades non diabétiques, mais qui n'ont pas subi d'épreuves dynamiques.

4°) Mécanisme des troubles

Si la déchéance pancréatique n'est mise en doute par personne devant un sujet qui nécessite de fortes doses d'insuline, les dérèglements latents du métabolisme glucidique ont suscité diverses interprétations :

- Il s'agit pour certains, d'un trouble portant avant tout sur l'utilisation périphérique du glucose : celle-ci est entravée par l'existence de facteurs contra-insuliniques (peut-être le fer intra-cellulaire lui-même) (17, 91, 235, 284).

- Selon d'autres auteurs, à ces altérations périphériques s'ajouteraient les perturbations fonctionnelles du foie, avec diminution de la glycogénopexie (91, 306).

- Saric (cité par Uhry -306) avait émis l'hypothèse d'un hyperpituitarisme antérieur ; en tout cas, la persistance d'une sécrétion de somathormone, même si elle n'est pas exagérée, contribue selon toute probabilité à l'entretien du diabète, et d'autant plus que les autres fonctions hypophysaires sont compromises.

III - CONCLUSION

Les manifestations de dysendocrinie ne sont donc pas foncièrement différentes chez le sujet jeune et chez l'adulte, au cours des hémochromatoses idiopathiques : il s'agit du même type d'altérations, portant sur l'hypophyse (peut-être les structures diencéphaliques) et ses glandes cibles, ainsi que sur les métabolismes phospho-calcique et glucidique. Les différences que l'on peut observer résident essentiellement dans l'intensité de ces troubles et prennent un caractère particulier chez l'enfant et l'adolescent en ce qui concerne le développement somatique et sexuel qui est très sensible à des agressions diverses.

QUATRIEME PARTIE

ETUDE SYNTHETIQUE

INTRODUCTION

L'analyse des dérèglements endocriniens que l'on peut observer au cours des hypersidéroses transfusionnelles nous a amenés, afin d'avoir une vue d'ensemble, à élargir le champ de nos investigations et à quitter le domaine purement clinique pour examiner les données histologiques, à sortir du cadre étroit des sidéroses exclusivement transfusionnelles pour étudier les aspects des autres syndromes de surcharge, à nous écarter enfin du domaine pédiatrique pour envisager les caractères de ces perturbations à l'âge adulte.

Au terme de cette étude, il est possible de dresser un tableau d'ensemble des différents troubles, et nous tenterons ici de proposer une réponse aux questions soulevées au début de ce travail.

Chapitre I

SIDEROSE TRANSFUSIONNELLE ET TROUBLES ENDOCRINIENS RESPONSABILITE DU FER

L'existence d'une anémie, souvent hémolytique, avec ou sans splénomégalie, nous amène à individualiser encore quelques instants ce groupe de malades pour rechercher les causes des dysfonctions endocriniennes qui paraissent assez fréquentes. Divers mécanismes peuvent être en effet à l'origine de ces dérèglements.

I - L'ANEMIE

On connaît depuis longtemps ce que Lendorf et Pehu ont appelé "Infantilisme hématologique" : au cours des anémies hémolytiques, de loin les plus fréquentes chez l'enfant, on a décrit un infantilisme somatique et sexuel, parfois définitif, que certains auteurs ont attribué à l'hypoxie chronique (Esposito et coll. -118).

Cependant, plusieurs arguments permettent d'écarter cette théorie :

- Tout d'abord, s'il est exact que l'on peut observer des troubles graves du développement somatique et de la maturation sexuelle, aucun trouble fonctionnel n'a été signalé à notre connaissance au niveau des autres glandes endocrines, et le diabète, en l'absence de surcharge ferrique, ne semble pas plus fréquent chez les malades souffrant d'anémies chroniques que dans la population normale.

- D'autre part, l'utilisation de la thérapeutique transfusionnelle, actuellement systématique, permet de corriger l'anémie, et en même temps les troubles du développement qui y étaient liés. Par contre, d'autres perturbations apparaissent de façon plus tardive, et l'infantilisme sexuel reste courant ; mais malgré la persistance d'une anémie périodique dans l'intervalle entre les transfusions, celle-ci est insuffisante pour être la seule responsable de ces anomalies ; en revanche, elle constitue un facteur aggravant certain par la malnutrition qu'elle entraîne au niveau de tous les tissus.

II - LA SPLENOMEGALIE

Elle s'accompagne très souvent d'un infantilisme, aussi bien au cours d'anémies avec hypersplénisme que de maladies non hématologiques telles que le paludisme, au point que Sendrail a pu parler d'un "infantilisme splénique", et que Dameshek individualisait un "axe hypophyso-surréno-splénique".

La rate peut agir par une hémolyse importante qui aggrave à la fois l'anémie et la surcharge ferrique, contribuant ainsi à accentuer l'hypoxie tissulaire. Mais elle semble avoir en outre une action directe sur le système endocrinien. Les auteurs italiens (Macciotta - 220 ; Tronchetti et Ricci - 305 ; Marescotti et Fabrini - 120 , 227) ont étudié sur le plan clinique et expérimental les rapports de la rate avec le système endocrinien : l'hypothèse la plus probable selon eux est celle d'une inhibition par la rate des gonadotrophines et peut-être de la S.T.H. (Esposito et coll - 118) ; elle n'aurait pas d'action sur l'A.C.T.H. ni la T.S.H. A l'appui de cette théorie ces différents auteurs apportent une série d'arguments dont le principal, sur le plan clinique, est une véritable explosion du développement somatique et sexuel chez certains malades, après splénectomie ; c'est le cas de notre observation N° 18.

Cependant, comme pour l'anémie, la splénomégalie est loin d'expliquer tous les troubles :

- En premier lieu, parmi nos propres observations et celles de la littérature, un grand nombre d'enfants a subi une splénectomie et présente néanmoins des désordres endocriniens divers, y compris un infantilisme.

- D'autre part, l'intervention d'une rate pathologique n'explique ni les troubles des métabolismes phospho-calcique et glucidique, ni à fortiori, les défaillances glandulaires primitives décrites chez certains malades.

Ainsi donc, si l'anémie et la splénomégalie jouent sans aucun doute un rôle aggravant sur les troubles endocriniens, surtout en période pubertaire, elles ne peuvent en aucun cas être tenues pour responsables de l'ensemble des manifestations que l'on observe chez ces patients.

III - LA MALADIE ORIGINELLE

Son rôle est exclu d'emblée par la grande variété d'affections au cours desquelles peuvent survenir des dérèglements endocriniens : anémies hémolytiques ou non, constitutionnelles ou acquises, hémopathies malignes même.

IV - INFLUENCE D'UNE TARE GENOTYPIQUE

Certains auteurs italiens (Gavini - 133) et surtout l'Ecole algéroise (Boulard et coll - 33, 34, 35, 36, 37 ; Cabannes - 50 ; Sarrouy - 292) ont soulevé cette hypothèse pour tenter d'expliquer la coexistence fréquente de troubles aussi différents que l'anémie et les désordres endocriniens, associés dans de nombreux cas à des dysmorphies multiples (Boulard et coll.).

En fait, là encore, la multiplicité des maladies hématologiques au cours desquelles apparaissent ces anomalies, et la survenue de ces dernières au cours d'affections acquises, font exclure cette possibilité.

V - LES ALTERATIONS HEPATIQUES

De nombreuses maladies du foie sont responsables d'altérations qui portent avec une intensité variable, sur l'une ou l'autre de ces fonctions (48, 92, 97, 126, 174, 198, 225, 321) , mais avec une prédominance nette de l'hypogonadisme (200, 248). Cependant, les études effectuées au cours de l'hémochromatose idiopathique ont pratiquement fait l'unanimité des auteurs, qui s'accordent à l'heure actuelle pour considérer les lésions hépatiques comme un facteur aggravant important, mais non comme l'élément responsable des troubles endocriniens. Cette opinion est aussi valable en ce qui concerne les sidéroses transfusionnelles au cours desquelles la cirrhose est inconstante ; lorsqu'elle existe, les épreuves fonctionnelles hépatiques sont rarement très perturbées. En revanche, c'est dans les observations d'hémochromatose vérifiée qu'apparaissent les manifestations endocriniennes les plus graves.

VI - LE ROLE DE LA SURCHARGE FERRIQUE

L'hypersidérose est en définitive le seul lien qui unisse ces affections très différentes dont l'anémie est le plus souvent corrigée de façon satisfaisante. Comment dès lors, ne pas la rendre responsable des troubles observés ? Plusieurs arguments viennent à l'appui de cette conception :

1°) **La fréquence d'une augmentation de l'absorption digestive du fer** au cours de nombreuses anémies chroniques : elle peut aboutir à une hémochromatose sévère qui s'accompagne de désordres endocriniens parfois marqués.

2°) **Le cas particulier de la Thalassémie** est très démonstratif : c'est dans cette affection en effet que l'on a observé le plus souvent une atteinte des glandes endocrines en dehors de toute thérapeutique transfusionnelle ; et c'est à son sujet qu'ont été invoqués les différents mécanismes que nous avons envisagés jusqu'ici, pour tenter d'expliquer ces perturbations.

Les malades porteurs de la tare en l'absence de toute manifestation pathologique, ne présentent jamais de dérèglements endocriniens ni de troubles de la croissance ou du développement sexuel (Astaldi et coll. - 6 ; Sarrouy et coll - 292). En revanche c'est au cours des Thalassémies mineures, et, avant la thérapeutique transfusionnelle, des Thalassémies majeures, qu'on a pu noter des défaillances fréquentes et parfois graves :

a) L'infantilisme somatique et sexuel, réalisant un tableau de type "Lorain" le plus souvent (Sarrouy), est souligné dans divers travaux (6, 292). Il peut s'agir :

- soit d'un retard pubertaire simple (281, 292) avec différenciation sexuelle incomplète ;

- soit d'un infantilisme somatique et sexuel complet et définitif (Pontoni - 282 ; Cabannes - 50 ; Boulard et coll.- 33). Netter (cité par Boulard - 37) a observé des aménorrhées primaires au cours de la Thalassémie mineure ; la malade de Napolitano et Muzzolini (240) n'a eu ses premières règles qu'à l'âge de 20 ans.

b) En ce qui concerne la fonction thyroïdienne, seul Cabannes signale la possibilité d'une insuffisance thyroïdienne fruste ; les études de Tori (304) par le test de Hamolsky, au cours des Thalassémies mineures, sont faussées par les altérations érythocytaires.

c) L'étude du cortex surrénal a été entreprise par Pinna (276) à la suite de Fois et Corda et de Jannacone, à une époque où ne s'effectuaient pas encore les dosages des stéroïdes urinaires. Ces auteurs ont constaté des troubles fonctionnels qui semblent porter de façon élective sur la régulation du métabolisme hydro-électrolytique. Gavini et Disertori (133) ont décrit un syndrome addisonien authentique au cours d'une Thalassémie mineure.

d) Les parathyroïdes , d'après Pinna, seraient respectées.

Ainsi, la Thalassémie mineure est une des anémies au cours desquelles s'observent le plus volontiers des troubles endocriniens qui comportent avant tout un infantilisme parfois sérieux et peut-être des altérations surrénaliennes.

Mais l'inconstance de ces perturbations, l'absence de corrélation entre la gravité de l'anémie et leur apparition, ne permettent pas de les imputer à cette dernière, pas plus d'ailleurs qu'à un hypersplénisme, ces sujets ayant souvent subi une splénectomie (Erlandson et coll. - 113, 115).

Par contre, les études histologiques font ressortir chez ces malades l'extrême fréquence d'une surcharge hémosidérinique diffuse : celle-ci, pratiquement inexistante chez l'enfant très jeune (Frongia et Aresu - 128), apparaît rapidement (Whipple et Bradford - 331 chez un enfant âgé de 6 ans : obs. N° 4), et Sarrouy et coll. soulignent, chez les sujets plus âgés, la quasi constance d'une hémosidérose hépatique qui peut être associée à une augmentation du tissu fibreux ou même à une cirrhose. Casteret en 1957, fait la même remarque à propos de la Thalassémie majeure. Ces auteurs en revanche, ne signalent pas la sidérose endocrinienne, qui est cependant retrouvée dans d'autres observations.

VII - CONCLUSION

Au cours des affections nécessitant des transfusions multiples aussi bien que des anémies chroniques non traitées, et essentiellement des Thalassémies mineures, la présence de fer en excès dans l'organisme semble donc être à l'origine des différentes perturbations que l'on observe dans la sphère endocrinienne, comme d'ailleurs probablement dans d'autres domaines. Au maximum, cette surcharge peut aboutir à un tableau d'hémochromatose sévère au cours de laquelle ont pu être notés des troubles endocriniens très graves aboutissant parfois à l'insuffisance antéhypophysaire globale. L'apparition de ces dérèglements et leur évolution sont favorisés par l'anémie, la splénomégalie et les lésions hépatiques sévères.

Chapitre II

LE SYNDROME ENDOCRINIEN DES SURCHARGES FERRIQUES

Après avoir établi la responsabilité du fer à l'origine des troubles endocriniens, au cours des anémies avec sidérose transfusionnelle ou non, nous sommes autorisés à comparer ces manifestations avec celles que l'on observe dans les autres types de surcharge ferrique.

Cette analyse fait ressortir de très nombreuses similitudes entre ces perturbations, au point que, malgré certaines différences, nous avons été amenés à envisager l'existence d'un syndrome endocrinien commun à toutes les hypersidéroses quelle qu'en soit l'origine. Si l'intensité des manifestations peut varier en fonction de la maladie originelle et de facteurs surajoutés, leurs caractères fondamentaux sont pratiquement identiques à quelques nuances près.

I - CARACTERES GENERAUX

A) L'ATTEINTE DES STRUCTURES HYPOPHYSAIRES ET DES GLANDES CIBLES

Elle est plus fréquente au cours de l'hémochromatose idiopathique, mais sa traduction est absolument superposable dans toutes les catégories.

1°) L'hypogonadisme en est la conséquence principale, avec impubérisme chez le sujet jeune et régression sexuelle chez l'adulte. Les lésions testiculaires sont les mieux connues : elles se traduisent par la disparition précoce de la lignée germinale avec involution progressive des tubes séminifères, la diminution des cellules interstitielles, et une sclérose qui envahit peu à peu l'ensemble de la gonade ; par contre, la surcharge ferrique est exceptionnelle.

Ces aspects cliniques et histologiques, associés à la négativité fréquente des G.T.U., évoquent une atteinte génitale d'origine haute.

2°) **L'atteinte surrénale** est en général absente ou discrète et revêt dans ce cas une allure fonctionnelle : la défaillance surrénale primitive, en relation avec une sclérose et une atrophie massives, n'a été signalée que dans quelques rares observations d'hémochromatose, primitive et secondaire. Les perturbations que l'on peut observer sont la plupart du temps latentes, et traduisent plutôt une paresse surrénale ou une inertie de l'axe hypophyso-surrénal. Sur le plan histologique, la zone glomérulée est le siège d'une surcharge hémosidérinique toujours importante.

3°) **Les anomalies du fonctionnement thyroïdien** sont les plus rares et les plus légères. Aux exceptionnelles descriptions de myxœdème au cours des hémochromatoses idiopathiques, font face les deux observations de destruction thyroïdienne avec hypothyroïdie majeure, décrites chez des enfants polytransfusés. Habituellement la fonction thyroïdienne est respectée, et lorsque l'on note une hypofixation de l' 131 I., elle est corrigée par la T.S.H. L'étude histologique met en évidence une surcharge épithéliale intense pouvant s'étendre au stroma, avec parfois une augmentation du tissu fibreux.

4°) **L'hypophyse**, chargée d'hémosidérine de façon quasi constante, présente donc des altérations fonctionnelles progressives et dissociées, touchant par ordre de préférence les gonadostimulines, puis l'A.C.T.H., et beaucoup plus rarement la T.S.H. La sécrétion de somathormone et de M.S.H. ne semble pas modifiée.

Parfois, une fibrose extensive ou une nécrose peuvent être responsables de l'apparition d'un panhypopituitarisme.

B) LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

1°) **L'ostéoporose** constitue le trouble le plus fréquent et le plus répandu : d'aggravation progressive au fur et à mesure que s'accentue la surcharge ferrique, elle est responsable de fractures pathologiques qui peuvent être multiples.

2°) **L'insuffisance parathyroïdienne** par contre, n'a jamais été décrite au cours des hémochromatoses idiopathiques, malgré une surcharge glandulaire aussi importante que dans les sidéroses secondaires. Mais les études réalisées dans ce domaine sont trop peu nombreuses pour permettre d'affirmer une différence nette entre les hémosidéroses primitives et secondaires, d'autant plus que les travaux de Delbarre, qui tendent à éliminer l'éventualité d'une hypoparathyroïdie, sont isolés ; et dans d'autres observations d'hémochromatose primitive, certains auteurs ont noté une hypocalciurie et une avidité de l'organisme pour le calcium.

C) LE METABOLISME GLUCIDIQUE

1°) **Ses anomalies sont précoces dans tous les groupes .** Si la fréquence du diabète insulino-dépendant est diversement appréciée selon les statistiques, les troubles latents de la glyco-régulation sont très souvent notés, quels que soient le type de la surcharge et l'âge des malades.

2°) **Les études anatomiques** montrent : en cas d'hémosidérose simple, une surcharge ferrique du pancréas exocrine ; en cas d'hémochromatose, une fibrose diffuse associée souvent très importante. Dans tous les cas, les îlots de Langerhans conservent une architecture normale et ne contiennent pratiquement pas de fer, mais la dégranulation des cellules bêta traduit l'altération fonctionnelle du pancréas endocrine.

3°) **Cependant, on remarque dans ce domaine certaines différences** selon le type de malades auquel on s'adresse.

Le diabète semble nettement plus difficile à équilibrer et plus instable au cours des hémochromatoses primitives, nécessitant des doses d'insuline souvent élevées. Au cours des autres syndromes de surcharge, les auteurs ne signalent pas d'anomalie particulière ; mais dans certains cas, lorsqu'une insuffisance endocrinienne sévère accompagnait le diabète, on a pu observer des épisodes hypoglycémiques répétés ; dans d'autres, on a noté la nécessité de doses importantes d'insuline au cours d'hémochromatoses transfusionnelles.

Il semble donc que les malades atteints d'hémochromatose idiopathique présentent une diminution de la sensibilité à l'insuline, que paraissent confirmer les dosages radio-immunologiques au cours de l'H.P.O.

Les mesures de l'insulinémie chez nos malades sont en revanche en faveur d'une plus grande sensibilité que le sujet normal. Toujours dans nos observations, les épreuves de stimulation montrent une insuffisance sécrétoire du pancréas, légère mais nette, et qui semble plus importante chez les enfants les plus âgés, alors que dans l'hémochromatose idiopathique il semble que la sécrétion insulinique soit longtemps conservée et même exagérée après stimulation, avant de disparaître.

Ces différences sont-elles incompatibles ? Nous ne le pensons pas : en effet les observations que nous avons relevées au cours des hémopathies sont souvent très incomplètes, et l'équilibre du diabète n'y est que rarement mentionné. D'autre part, l'augmentation de la sensibilité à l'insuline constatée chez nos malades est certes un fait que l'on ne retrouve pas dans l'hémochromatose idiopathique ; mais dans nos observations il s'agit d'enfants souvent très jeunes et dont les réactions de l'organisme sont différentes de celles de l'adulte. Enfin, la complexité des mécanismes hormonaux intervenant dans la régulation du métabolisme glucidique, constitue un facteur de variations important en fonction de l'intensité de chaque atteinte endocrinienne. Il serait intéressant de vérifier l'état de la sécrétion insulinique au cours des hémochromatoses primitives survenant chez les sujets jeunes.

Les données souvent très insuffisantes dont nous disposions ne nous ont pas permis de dresser un tableau complet des désordres endocriniens secondaires à la surcharge ferrique, et seules des études systématiques et complètes de chacune des glandes endocrines permettront de mieux connaître l'évolution de ces dérèglements. Mais le cadre général que nous avons pu tracer nous semble d'ores et déjà suffisant pour que l'on puisse envisager, dans ce domaine au moins, l'unité des hypersidéroses.

II - ELEMENTS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LE SYNDROME ENDOCRINIEN

Dans cette optique, les différences que l'on observe peuvent s'expliquer en partie tout au moins par un certain nombre de faits :

A) L'AGE DES SUJETS

D'une façon générale, les enfants très jeunes, dont la surcharge a été minime, ne présentent qu'exceptionnellement des désordres endocriniens et une sidérose viscérale notable : ces derniers s'installent par contre lorsque l'accumulation d'hémosidérine est importante, et c'est en moyenne à partir de 20 litres de sang que commencent à apparaître les perturbations fonctionnelles à tous les niveaux.

D'autre part, les troubles du développement somatique, inconstants, mais surtout les anomalies de la maturation sexuelle, constituent un caractère propre au sujet jeune chez lequel ces perturbations prennent des proportions beaucoup plus impressionnantes que chez l'adulte.

Enfin, peut-être les tissus du sujet jeune sont-ils plus résistants et les troubles de l'utilisation des différentes hormones plus rares, ce qui pourrait expliquer en particulier l'aspect paradoxal des troubles de la glycorégulation dans nos observations ; mais ceci reste bien sûr dans le domaine de l'hypothèse.

B) LA DUREE DE LA SURCHARGE

Si la quantité de fer apportée à l'organisme joue un rôle primordial, la durée de cette surcharge paraît également importante à considérer : il semble en effet qu'un apport de fer massif mais surtout prolongé sur plusieurs années, soit capable de provoquer des troubles plus sévères que si cette durée a été brève. Stewart (cité par Platzer - 278) pense que la distribution du fer dans l'organisme pourrait dépendre non seulement de la quantité de fer apportée, mais aussi de la durée de cette surcharge.

C) LA VOIE D'INTRODUCTION DU FER

Selon Cappel et coll. (57), le fer pourrait avoir une toxicité différente selon la forme sous laquelle il est administré : selon eux ce n'est pas tant le fer hémoglobinique que celui absorbé sous forme minérale par voie digestive, qui est le plus toxique. Il est frappant, en effet, de constater une sidérose hépatique simple chez des malades qui ont reçu jusqu'à 400 litres de sang, et des hémochromatoses très sévères chez des patients dont la surcharge, parfois moins importante, s'est produite partiellement ou en totalité par voie digestive.

En ce qui concerne les manifestations endocriniennes, il semble que cette hypothèse reste valable : notre attention a été attirée par les différences très nettes dans la fréquence et surtout dans l'intensité des troubles, entre les divers groupes : celui des sidéroses transfusionnelles pures constitue certainement le plus épargné, et chez ces malades aucune observation d'hypopituitarisme n'a été décrite alors qu'on en trouve dans tous les autres types de surcharge.

Ici encore, les données dont nous disposons sont trop fragmentaires pour que l'on puisse affirmer la plus grande toxicité de telle ou telle forme de fer, mais un fait est certain : c'est chez les malades porteurs de sidérose exclusivement transfusionnelle que l'on observe le moins d'hémochromatoses et les perturbations endocriniennes les moins graves.

Cette hypothèse permettrait d'ailleurs d'expliquer des différences individuelles considérables de la symptômatologie chez des sujets ayant reçu par ailleurs des quantités de fer analogues mais sous une forme différente, et, au sein même des surcharges transfusionnelles, selon que persiste ou non une absorption digestive du fer.

III - MECANISME DES DEREGLEMENTS ENDOCRINIENS

Il est en grande partie obscur : l'hypophyse est-elle plus sensible que les autres glandes endocrines à l'action nocive du fer ? Cette hypothèse est peu probable puisque l'on constate fréquemment une sidérose hypophysaire sans troubles fonctionnels au niveau des glandes qui en dépendent.

Existe-t-il alors une altération des structures diencéphaliques ? La question est posée sur le plan histologique.

Pourquoi enfin, les multiples travaux expérimentaux n'ont-ils jamais réussi, en dehors de ceux de Bertolani et Squadrini par des régimes très déséquilibrés, à provoquer une hémochromatose vraie avec ses lésions endocriniennes, en dehors de l'atrophie testiculaire ?

Toutes ces questions restent actuellement sans réponse et seul le recours à la biochimie cellulaire permettra d'apporter quelques éclaircissements.

Cependant la confrontation des différentes anomalies observées dans tous les types de surcharge suggère quelques réflexions sur leur mécanisme possible.

A) L'HYPOPHYSE ET SES GLANDES CIBLES

Les hypothèses pathogéniques émises par différents auteurs à propos des hémochromatoses idiopathiques, restent en tous points valables en ce qui concerne les sidéroses exogènes. Mais la responsabilité d'une altération hypophysaire primitive se heurte aux mêmes objections : il faut admettre la possibilité d'une atteinte dissociée et progressive des différentes fonctions hypophysaires dont certaines ne sont jamais touchées ; de plus la possibilité de lésions au niveau des glandes cibles ne peut être exclue.

En définitive, le problème semble se poser de la façon suivante :

- On peut observer, dans certains cas exceptionnels, au niveau des glandes périphériques, une sclérose massive responsable d'une insuffisance sécrétoire primitive.

- La plupart du temps, les perturbations semblent secondaires :

  . soit à une insuffisance hypophysaire dissociée qui toucherait en premier la L.H. seule ;

  . soit à une atteinte des structures diencéphaliques qui pourrait se traduire par une diminution de la sécrétion hypophysaire ou par une atteinte directe des glandes cibles avec conservation des stimulines, comme on peut l'observer au cours des dégénérescences neuro-germinales (310, 314). Cette hypothèse est évidemment très séduisante et viendrait en outre à l'appui de la précédente ; d'ailleurs, l'hypothalamus est d'une extrême fragilité, et son atteinte permettrait d'expliquer de nombreuses discordances. Mais cette théorie demande à être entièrement vérifiée à l'heure actuelle.

En fait, si l'on admet le rôle de la surcharge ferrique comme facteur déclenchant des troubles observés, il n'est pas interdit de penser que toutes les glandes puissent être intéressées par son action toxique, mais qu'il existe une gradation dans la sévérité des perturbations fonctionnelles, les structures les plus fragiles étant bien sûr les premières et les plus gravement atteintes. Il pourrait ainsi se produire à la fois une atteinte du diencéphale, de l'hypophyse et des glandes cibles, certaines pouvant prendre le pas sur les autres par l'intervention de facteurs multiples surajoutés.

B) LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

1°) **Il se rapproche sous plusieurs aspects, de la glyco-régulation**

En effet, si on a longtemps cru à l'existence d'une seule hormone, hypercalcémiante, d'origine parathyroïdienne, il est actuellement bien établi que l'homéostasie calcique est le résultat d'un équilibre entre l'action de plusieurs hormones qui tendent à faire varier la calcémie dans des sens différents, en agissant sur l'os et le rein essentiellement : parathormone, thyroxine, somathormone, thyro-calcitonine, peut-être même le glucagon, sans parler des cortico-stéroïdes, des androgènes et des œstrogènes.

Que survienne une rupture dans cet équilibre, la balance va pencher dans un sens ou dans l'autre, mais ces variations ne se produiront pas obligatoirement dans le même sens au niveau des différents secteurs : c'est ainsi que, sur le plan théorique, une diminution simultanée de la parathormone et de la thyro-calcitonine avec conservation de la S.T.H. pourrait entraîner à la fois une tendance à l'hypocalcémie et à l'hyperphosphorémie, et une ostéoporose.

Dans ces conditions, les contradictions que l'on peut observer entre l'hypoparathyroïdie de certaines sidéroses secondaires et l'ostéoporose apparemment primitive des hémochromatoses idiopathiques, sont peut-être dues seulement à des différences dans le degré d'atteinte des diverses sécrétions hormonales. Seules des études approfondies du métabolisme phospho-calcique pourront éclaircir le mécanisme intime, certainement fort complexe, des troubles observés.

2°) **L'interprétation de l'ostéoporose** mérite par contre que l'on s'y arrête quelques instants :

- Delbarre attribue au déficit androgénique l'ostéoporose typique sur le plan clinique et biologique, qu'il a constatée chez ses malades atteints d'hémochromatose primitive.

- En fait, plusieurs constatations vont à l'encontre de cette hypothèse :

. Tout d'abord, des études de la calciurie faites par d'autres auteurs chez le même type de malades, montrent la possibilité d'un taux normal ou même abaissé ; la rétention du calcium injecté est très élevée dans certaines observations (1, 236) avec ostéoporose et hypogonadisme.

. D'autre part, on constate au cours des autres syndromes de surcharge, des cas féminins avec déminéralisation osseuse diffuse ; celle-ci a également été décrite chez des enfants impubères, dont la sécrétion surrénale d'androgènes est sensiblement normale, et en tout cas minime.

Aussi, si l'action des androgènes et peut-être des œstrogènes, permet de faire pencher la balance dans le sens d'une reminéralisation osseuse, et constitue un appoint thérapeutique très utile, il semble plus probable que l'explication de cette ostéoporose se trouve dans une rupture de l'équilibre entre les différentes hormones qui régissent le métabolisme phospho-calcique.

C) LE METABOLISME GLUCIDIQUE

Les caractères du diabète que l'on peut observer au cours des hémochromatoses idiopathiques, le distinguent aussi bien du diabète banal de l'adulte que des anomalies de la glyco-régulation liées aux cirrhoses hépatiques. A l'insuffisance sécrétoire du pancréas s'ajoutent d'une part une mauvaise utilisation périphérique de l'insuline et du glucose , et d'autre part l'intervention de déséquilibres entre les différentes hormones qui interviennent dans la glyco-régulation.

Les discordances que nous avons notées entre les hémochromatoses idiopathiques et nos propres observations tiennent peut être simplement à des différences dans le degré d'atteinte de ces diverses sécrétions hormonales et dans les troubles de leur transport ou de leur utilisation périphérique.

Quant au mécanisme intime de l'insuffisance du pancréas endocrine, il est encore obscur, car les îlots de Langerhans sont respectés sur le plan histologique. Peut-être la sclérose du tissu exocrine , enserrant les îlots, pratiquement constante lorsqu'apparaissent des troubles de la glyco-régulation, est-elle responsable de modifications dans la vascularisation du tissu insulaire : elle pourrait avoir pour conséquence des altérations du métabolisme cellulaire alors que l'architecture est conservée.

IV - MODE D'ACTION DU FER

Nous ne voulons pas reprendre ici un problème qui a déjà fait couler beaucoup d'encre et qui est toujours loin d'être résolu. Il est cependant utile de regrouper les différents types de surcharge et d'envisager rapidement, en fonction des éléments dont nous disposons, les principaux mécanismes invoqués pour tenter d'expliquer la toxicité du fer.

A) LA SIDEROSE DES GLANDES ENDOCRINES

De même que dans l'hémochromatose idiopathique, on ne constate, au cours des sidéroses secondaires, aucun parallélisme entre la surcharge des glandes endocrines et leurs perturbations fonctionnelles : l'infiltration hémosidérinique est très variable d'un sujet à l'autre, et, si peu d'études anatomiques ont été effectuées chez des malades après une

exploration endocrinienne, de très nombreuses observations ont montré une sidérose massive d'une ou plusieurs glandes endocrines sans la moindre traduction clinique. A l'inverse, le cas particulier des gonades est frappant, puisque la surcharge y est exceptionnelle alors que l'atteinte génitale est l'une des plus graves de ce syndrome endocrinien.

B) LA SCLEROSE

Assez rare au niveau des glandes périphériques, elle est nettement plus fréquente au niveau de l'hypophyse ; le pancréas endocrine n'est qu'exceptionnellement envahi par le tissu fibreux.

Or, il est intéressant de constater que dans tous les cas où la clinique montrait une défaillance glandulaire d'allure primitive, et où l'examen histologique a pu être effectué, on a découvert une sclérose massive ; cela est vrai pour la thyroïde, les gonades, les surrénales, ainsi que dans les observations où l'on avait noté une insuffisance anté-hypophysaire. Ce fait ne se vérifie pas dans le cas du pancréas, mais la physiopathologie du diabète est très complexe et fait intervenir de nombreux facteurs.

On remarque donc pour la plupart des glandes endocrines, une certaine corrélation entre la présence d'une fibrose glandulaire et l'apparition de perturbations fonctionnelles cliniques ou biologiques.

L'origine de cette sclérose extensive est totalement inconnue : de multiples hypothèses ont été émises, sur lesquelles nous ne reviendrons pas car elles posent en fait le problème principal de l'hémochromatose et de son origine.

Par contre, si le fer semble le primum movens des altérations anatomiques et fonctionnelles, il n'en est pas le seul responsable et il est certain que des éléments aggravants entrent en jeu : au premier plan, dans le domaine qui nous intéresse, l'anémie ; elle peut être responsable à elle seule, d'une sclérose viscérale en l'absence de toute surcharge ferrique. Or, même si l'anémie est corrigée par une thérapeutique transfusionnelle soutenue, des périodes plus ou moins longues d'hypoxie tissulaire se produisent à intervalles réguliers, contribuant pour une large part à exagérer l'effet toxique du fer. On connaît également le rôle très important des carences et de l'éthylisme.

Cependant cette sclérose pluri-glandulaire n'explique pas tous les signes, et elle fait souvent défaut au niveau de l'hypophyse, malgré des signes périphérique cliniques et biologiques de défaillance secondaire d'une ou plusieurs glandes endocrines.

C) LES ALTERATIONS DU METABOLISME CELLULAIRE

La sidérose et la sclérose glandulaires ne permettant pas d'expliquer toutes les perturbations observées, de nombreux auteurs ont émis à propos des hémochromatoses idiopathiques, l'hypothèse d'un trouble génétique touchant,par le jeu de déficits enzymatiques, à la fois l'absorption du fer et le système endocrinien.

Dans la mesure où nous admettons l'identité de ces manifestations avec celles des surcharges secondaires, cette théorie devient inacceptable puisque de nombreuses sidéroses sont acquises.

Par contre divers auteurs, à la suite de Gillman (cité par Chesner 75),ont envisagé la possibilité d'altérations de la biochimie cellulaire, dues au fer lui-même. Pour Gillman, la formation d'hémosidérine nécessitant des modifications importantes des mitochondries, entraînerait finalement leur destruction,avec pour conséquence de graves perturbations dans les phénomènes d'oxydo-réduction.

Kuo et coll.(194) , à la suite des travaux de Witzleben , tendent à attribuer à ces anomalies du métabolisme cellulaire, le nanisme et l'infantilisme des sujets, au cours des sidéroses transfusionnelles et des hémochromatoses juvéniles. Vachon et coll. (224) envisagent le même mécanisme dans la pathogénie du diabète, au cours des hémochromatoses primitives.

Rambert lui (286), va plus loin encore et pense, à propos du diabète des hémochromatoses idiopathiques, que même à distance, la forte surcharge de l'organisme en fer pourrait inhiber certains systèmes enzymatiques alors que les cellules sont apparemment intactes.

Si le fer est un élément indispensable à la synthèse des principales enzymes intervenant dans les oxydations cellulaires, son excès par contre, pourrait entraîner dans tout l'organisme, des perturbations sévères des phénomènes d'oxydo-réduction, responsables d'une véritable anoxie cellulaire, au même titre que l'anémie chronique. On observe d'ailleurs des dérèglements endocriniens au cours d'autres hypoxies prolongées telles que l'insuffisance respiratoire chronique.

Chapitre III

POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

Elles sont hélas très réduites à l'heure actuelle, et l'on ne dispose que de palliatifs dont l'efficacité n'est pas toujours certaine.

I - AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA THERAPEUTIQUE TRANSFUSIONNELLE

Il est certain que l'apport régulier de 0,5 g de fer par litre de sang entraîne rapidement une surcharge très importante. En fait il semble, comme nous l'avons dit, que le fer hémoglobinique ne soit pas le plus toxique. De plus les transfusions, en corrigeant l'anémie, assurent une nutrition cellulaire satisfaisante ; enfin et surtout, elles déprimment l'absorption intestinale du fer. Aussi peut-on se demander si malgré l'importance de la surcharge qu'elle entraîne, la régularité parfaite d'un traitement transfusionnel, évitant les poussées anémiques et empêchant l'absorption du fer, n'est pas moins nocive qu'une anémie chronique même légère, et à fortiori un traitement martial prolongé.

II - LE REGIME PAUVRE EN FER

Sa réalisation est impossible : si l'on peut réduire très légèrement l'apport digestif en supprimant les aliments riches en fer, la quantité apportée par l'alimentation n'en reste pas moins très largement supérieure aux besoins quotidiens.

III - LA SPLENECTOMIE

Il s'agit nous l'avons vu,d'une arme à double tranchant, mais qui au cours des hémopathies, peut être efficace.

La splénectomie , réalisée de façon précoce, est non seulement inutile dans bien des cas, mais même nocive : la rate est en effet un réservoir considérable de fer, et sa suppression augmente de façon très impor-

tante la surcharge hépatique et viscérale ; on observe d'autre part après splénectomie une augmentation fréquente de l'absorption digestive du fer.

En revanche, la présence d'une splénomégalie importante avec hypersplénisme contribue de façon certaine à entretenir l'infantilisme somatique et sexuel de ces malades. Aussi, au cours des hémopathies avec splénomégalie (en dehors de la maladie de Minkowsky-Chauffard), il faut temporiser le plus possible, et n'intervenir que sur une rate manifestement pathologique. On assiste alors fréquemment à une reprise spectaculaire de la maturation somatique et sexuelle, qui s'accompagne dans certains cas d'une réduction des besoins transfusionnels. Le moment d'élection de la splénectomie semble donc être, pour les Thalassémies en particulier, la période pré-pubertaire ; il faut tout faire pour tenter de conserver la rate jusqu'à cette époque, même peut-être, au prix de transfusions un peu plus rapprochées.

IV - LE TRAITEMENT CHELATEUR

On avait fondé de grands espoirs sur la Desferrioxamine B. Celle-ci représente sans aucun doute un progrès sur les chélateurs précédents. Elle reste cependant très insuffisante, n'entraînant qu'une élimination très lente du fer en excès ; de plus son action ne commence à s'exercer que lorsque l'organisme est déjà le siège d'une surcharge importante et si l'on peut voir diminuer la pigmentation cutanée, les troubles endocriniens, une fois installés, sont peu sensibles aussi bien au traitement chélateur, que d'ailleurs aux saignées en cas d'hémochromatose idiopathique ; dans cette dernière , si la Desferrioxamine seule est peu efficace (82), son association aux saignées est très utile (223, 224). Mais la thérapeutique déplétive n'a qu'une action limitée sur le syndrome endocrinien (223); les troubles de la glyco-régulation sont les plus améliorés ; le traitement n'empêche pas l'apparition d'un diabète (219), mais tous les auteurs s'accordent pour reconnaître une stabilisation, une diminution souvent nette des besoins en insuline, et une amélioration de la tolérance glucidique chez les sujets pré-diabétiques (81, 82, 94, 219, 232, 307, 308, 309). Par contre, l'insuffisance génitale est pratiquement inchangée, ou améliorée de façon très partielle et transitoire (81, 82, 219, 307, 309) ; quelques auteurs seulement ont constaté une reprise nette et durable de l'activité sexuelle (81, 219). Enfin, l'insuffisance surrénale n'a pas régressé dans les 3 observations de Mirouze (232).

Au cours des anémies chroniques, où les saignées sont bien sûr impossibles, on ne dispose que du traitement chélateur, dont les effets sur les manifestations endocriniennes sont pratiquement nuls.

Chez nos malades, ce fait est particulièrement net, puisque TOUS, sauf le plus jeune, sont soumis à un traitement régulier par la Desferrioxamine depuis au moins 3 ans. Les troubles endocriniens existaient-ils avant le traitement ? Sont-ils apparus au cours de cette thérapeutique ? Il n'est pas possible de répondre à ces questions ; en revanche l'aggravation des manifestations malgré le traitement chélateur est indis-

cutable. Cela se conçoit d'ailleurs aisément si l'on admet un parallélisme entre les troubles endocriniens et non pas la sidérose, mais la sclérose glandulaire.

V - LES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS

Ils intéressent en pratique deux domaines essentiels, en dehors de l'insulinothérapie pour le diabète :

1°) Les troubles génitaux : il semble que l'on ait intérêt à corriger l'insuffisance génitale de ces malades, d'une part pour tenter, comme a pu le réaliser Delbarre, de rétablir une minéralisation osseuse correcte, et d'autre part, en cas de surcharge d'origine transfusionnelle, pour essayer de réduire l'apport de sang nécessaire ; la splénectomie et la puberté se sont en effet accompagnées d'une amélioration considérable de l'état hématologique chez un de nos malades atteint de Thalassémie majeure ; on connaît par ailleurs, l'action favorable des androgènes sur l'érythropoïèse.

2°) Quant aux troubles du métabolisme phospho-calcique, outre l'hormonothérapie mâle, ils imposent bien sûr en cas d'insuffisance parathyroïdienne, une thérapeutique vitamino-calcique soutenue.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié, en "instantané", la fonction des différentes glandes endocrines chez 19 enfants, soumis depuis plusieurs années à une thérapeutique transfusionnelle régulière. Tous ont reçu une quantité de sang égale ou supérieure à 20 litres, et sont porteurs d'une sidérose hépatique massive, avec ou sans fibrose.

Ces investigations, effectuées au moyen de techniques de routine, sont trop limitées pour que l'on puisse dégager les aspects évolutifs des troubles observés ; elles nous ont permis cependant de mettre l'accent sur des dérèglements endocriniens divers, qui, latents le plus souvent, sont cependant beaucoup plus fréquents qu'on ne le pensait.

Les troubles du développement sont de loin les plus graves. S'ils n'intéressent que de façon inconstante la croissance staturale, ils affectent surtout la maturation squelettique, entraînant une dysharmonie entre les différents segments du corps, et en particulier une tendance à la macroskélie. Cependant, les perturbations les plus graves touchent la différenciation sexuelle : l'impubérisme est fréquent, et son association aux anomalies squelettiques évoque les infantilismes de type Lorain. Lorsque la puberté s'est effectuée, elle a été tardive, incomplète et suivie dans un cas d'une régression sexuelle.

Les fonctions thyroïdienne et surrénale sont normales.

Les perturbations fonctionnelles de l'anté-hypophyse portent essentiellement sur la fonction gonadotrope, et peut être dans certains cas, sur la sécrétion d' A. C. T. H.

Le métabolisme phospho-calcique présente de graves altérations. Aux lésions osseuses propres à la maladie originelle, se surajoute une ostéoporose qui s'aggrave avec l'augmentation de la surcharge ferrique. D'autre part, le fonctionnement des parathyroïdes semble assez souvent compromis, et nous avons observé 3 cas d'insuffisance parathyroïdienne.

Le métabolisme glucidique enfin, montre des perturbations précoces : la sécrétion insulinique est altérée chez plusieurs malades quel que soit leur âge. A cette insuffisance secrétoire du pancréas sont associées :

. D'une part une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

. D'autre part, des anomalies du métabolisme hépatique intéressant le glycogène et peut-être l'insuline : en effet on observe fréquemment, chez des malades dont la réponse au Tolbutamide est normale, une insulinémie basse, avec courbe d'hyperglycémie provoquée normale ou de type diabétique.

La comparaison de ces observations avec les données de la littérature au cours des sidéroses transfusionnelles et des autres syndromes de surcharge ferrique, nous a permis de faire plusieurs remarques.

Des désordres endocriniens ont été décrits dans tous ces groupes de malades ; leur intensité et leur fréquence sont variables, mais ils peuvent affecter toutes les glandes endocrines.

L'analogie extrême de ces manifestations, quels que soient le type de malades et la nature de l'affection causale, nous a conduits à envisager deux hypothèses :

Nous attribuons au fer en excès dans l'organisme, la responsabilité principale dans la genèse de ces troubles ; l'anémie, la splénomégalie, les lésions hépatiques, n'en sont pas moins des facteurs d'aggravation certains ; mais il faut noter que la voie d'introduction du fer paraît également jouer un rôle important, et le fer hémoglobinique, apporté par les transfusions, semble nettement moins toxique que sa forme minérale, absorbée par voie digestive.

Nous avons été amenés d'autre part à postuler l'existence d'un syndrome endocrinien commun à tous les types de surcharge ferrique, malgré certaines discordances apparentes qui semblent actuellement liées en grande partie à l'insuffisance des données para-cliniques dont on dispose. Cette interprétation n'est bien sûr pas définitive et demande à être vérifiée par des confrontations anatomiques, cliniques et biologiques nombreuses ; elle nous semble reposer cependant sur des bases suffisantes pour être envisagée.

Tout se passe en définitive comme si le fer, introduit en excès dans l'organisme et pendant une durée prolongée, était capable d'entraîner, au niveau des glandes endocrines et d'autres organes, des perturbations du métabolisme cellulaire et une sclérose parenchymateuse, responsables des manifestations communes aux divers syndromes de surcharge. Les différences que l'on observe dans la symptômatologie et les lésions histologiques, pourraient alors tenir au terrain particulier sur lequel évolue cette sidérose.

Soulignons à ce propos la gravité que revêt l'atteinte endocrinienne chez l'enfant et l'adolescent : elle touche au premier chef les facteurs les plus importants du développement de ces malades, appareil génital et métabolisme phospho-calcique ; la glyco-régulation subit également des perturbations précoces.

Les lésions histologiques des glandes endocrines vont de la sidérose simple sans traduction fonctionnelle, la plus fréquente, jusqu'à la sclérose massive avec signes cliniques et biologiques de défaillance glandulaire ; au niveau du testicule, la maturation de la lignée germinale est gravement altérée, en l'absence de surcharge ferrique et de sclérose.

Le mécanisme des troubles observés est différent selon le groupe de glandes auquel on s'adresse :

- En ce qui concerne l'hypophyse et ses glandes cibles, l'insuffisance glandulaire périphérique est rarement primitive : le plus souvent elle semble secondaire à des perturbations de la sécrétion hypophysaire ou peut-être hypothalamique.

- Le métabolisme phospho-calcique présente des altérations sévères liées en partie aux lésions parathyroïdiennes dans certains cas, mais aussi probablement, à la rupture d'un équilibre entre les différents facteurs de l'homéostasie calcique, qui pourrait expliquer la coexistence d'une ostéoporose avec l'hypoparathyroïdie.

- Les troubles de la glyco-régulation enfin, font intervenir :

  . d'une part l'insuffisance sécrétoire du pancréas, qui s'installe avec une certaine lenteur, et pourrait être due à des modifications de la vascularisation insulaire par la sclérose pancréatique ;

  . d'autre part, des perturbations dans le métabolisme hépatique du glycogène et de l'insuline, et probablement aussi dans l'utilisation périphérique de l'insuline et du glucose ;

  . enfin, l'instabilité du diabète ou certains de ses caractères particuliers peuvent s'expliquer par l'insuffisance pluri-endocrinienne plus ou moins accentuée des malades.

Cependant, les mécanismes intimes de ces dérèglements à l'échelon cellulaire, restent encore obscurs ; de même, nous ne possédons actuellement aucun renseignement sur le transport, le métabolisme, et l'utilisation périphérique des différentes hormones au cours des hypersidéroses.

Les possibilités thérapeutiques sont très réduites ; nous voudrions insister seulement sur deux points :

- La nécessité, au cours des hémopathies, de conserver la rate le plus longtemps possible, comme réservoir de fer, mais par contre l'intérêt de la splénectomie sur une rate pathologique, lorsqu'à l'âge de la puberté la maturation sexuelle ne s'effectue pas.

- Les avantages probables de la correction d'un hypogonadisme

par une thérapeutique supplétive, pour tenter de réduire l'apport transfusionnel de fer, et de rétablir, avec l'aide de traitement vitamino-calcique, la minéralisation osseuse.

S'il n'est actuellement pas possible de corriger le trouble de l'hémoglobinogénèse responsable de certaines anémies hypersidérémiques, ni celui de l'absorption du fer dans les hémochromatoses primitives, les efforts par contre, doivent tendre vers la mise au point de chélateurs du fer plus puissants et plus précocement utilisables que ceux dont nous disposons actuellement, pour tenter de traiter ces malades avant l'apparition de désordres irréversibles dont les troubles endocriniens ne constituent qu'une partie mettant rarement en jeu le pronostic vital immédiat.

Lu et approuvé,

Le Président du Jury :

A. ORSINI

Vu, le Doyen :

H. GASTAUT

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALBEAUX-FERNET M., CHABOT J. et ROMANI J.D. -
L'atteinte des glandes endocrines dans l'hémochromatose (pancréas excepté).
Sem. Hôp. Paris, 37: 2237-2246 (1961)

2 - ALTHAUSEN T.L. and KERR W.J. -
Hemochromatosis. II. A report of three cases with endocrine disturbances and notes on a previously reported case. Discussion of etiology.
Endocrinology, 17 : 621-646 (1933)

3 - ALTHAUSEN T.L., DOIG R.K., WEIDEN S., MOTTERAM R., TURNER C. and MOORE A. -
Hemochromatosis : Investigation of twenty-three cases with special reference to etiology, nutrition, iron metabolism, and studies of hepatic and pancreatic function.
Arch. intern. Med. 88 : 553-570 (1951)

4 - ANDRE J. -
Le démembrement des hémochromatoses.
Rev. int. Hépat. 11 : 113-174 (1961)

5 - ANDRE J. -
Hémochromatose et anémie.
La Clinique, 57 : 337-342 (1962)

6 - ASTALDI G., TOLENTINO P. e SACCHETTI C. -
La Thalassemia (morbo di Cooley e forme affini).
Biblioteca hematologica (Tip. del libro, Pavia 1951)

7 - ASTALDI G., MEARDI G. and LISINO T. -
The iron content of jejunal mucosa obtained by Crosby's biopsy in hemochromatosis and hemosiderosis
Blood, 28 : 70-82 (1966)

8 - AUFDERHEIDE A.C., HORNS H.L. and GOLDISH R.J.
Secondary hemochromatosis. I. Transfusion (exogenous) hemochromatosis.
Blood, 8 : 824-836 (1953)

9 - AZERAD E. -
Le diabète bronzé.
Arch. Biol. méd. 30 : B. 25 - B. 31 (1954)

10 - AZERAD E. et LUBETZKI J. -
Evolution particulière de l'insuffisance endocrinienne et syndrome de Sheehan terminal dans une hémochromatose idiopathique.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 144 : 777-789 (1963)

11 - AZERAD E., LUBETZKI J. et ROSSELIN G. -
Les aspects endocriniens des hémochromatoses idiopathiques.
Le diabète, 11 : 15-19 (1963)

12 - BAKER D.H. -
Roentgen manifestations of Cooley's anemia.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 119 : 641-661 (1964)

13 - BALCERZAK S.P., MINTZ D.H. and WESTERMAN M.P. -
Diabetes mellitus and idiopathic hemochromatosis.
Amer. J. med. Sci. 255 : 53 - 62 (1968)

14 - BANNERMAN R.M., CALLENDER S.T., HARDISTY R.M. and SMITH R.S. -
Iron absorption in Thalassemia.
Brit. J. Haemat. 10 : 490-495 (1964)

15 - BANNERMAN R.M., KEUSCH G., KREIMER-BIRNBAUM M., VANCE V.K. and VAUGHAN S. -
Thalassemia intermedia with iron overload, cardiac failure, diabetes mellitus, hypopituitarism and porphyrinuria.
Amer. J. Med. 42 : 476-486 (1966)

16 - DE BARTOLO M. -
Controllo della insorgenza della emocromatosi da trasfusione in un grupo di bambini politrasfusi affetti da morbo di Cooley.
Atti delle giornate di studio su : "Il problema sociale della microcitemia et del morbo di Cooley", Roma 1961;
vol. 2 pp. 146-150 (Istituto italiano di medicina sociale. Roma)

17 - BASTENIE P. et PIRART J. -
Hémochromatoses et diabète.
XXXIV° Congr. franç. Méd., Lyon 1963 ; pp. 399-416
(Masson, Paris)

18 - BELL E.T. -
The relation of portal cirrhosis to hemochromatosis and to diabetes mellitus.
Diabetes, 4 : 435-446 (1955)

19 - BERNARD J. et CHIMENES H. -
L'hémochromatose transfusionnelle.
Arch. Biol. méd. 30 : B.158 - B.163 (1954)

20 - BERTOLANI F. et SQUADRINI F. -
Le foie dans quelques formes de sidérose expérimentale.
Observations histomorphologiques et histochimiques.
Rev. int. Hépat. 6 : 389-418 (1956)

21 - BERTRAND J., OLLAGNON C. , SAEZ J.M., FOREST M., ROUX H. et CAUTENET C. -
Exploration hypophyso-surrénalienne chez l'enfant.
Valeur du test à la métopirone, comparée à celle de la réponse des 17 O H.C.S. plasmatiques, au cours de l'hypoglycémie insulinique.
Monographies de la Société médicale des hôpitaux de Lyon (séance du 20/5/1963), pp. 35-58

22 - BEZANÇON F., DE GENNES L., DELARUE et OUMANSKY .-
Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 48 : 967-974 (1932)

23 - BISACCHI U., MORABITO F. e STRAZZULLA G. -
Risultati del test della Tolbutamide nell'obesità dell'adolescenza.
Acta diabetologica latina, 2 : 339 - 349 (1965)

24 - BISHOP R. C. and BETHELL F. H. -
Hereditary hypochromic anemia with transfusion hemosiderosis treated with pyridoxine.
New Engl. J. Med. 261 : 486-489 (1959)

25 - BISMUTH V. et BENACERRAF R. -
Etude radiologique des manifestations osseuses des anémies hémolytiques héréditaires.
Sem. Hôp. Paris / Ann. Radiol. 10 : R.559 - R.574 (1967)

26 - BLOCK M., BETHARD W. and JACOBSON L. -
Secondary hemochromatosis.
J. Lab. clin. Med. 40 : 781-782 (1952)

27 - BOEUF G. -
Contribution à l'étude du dosage radio-immunologique de l'insuline plasmatique.
Thèse, Marseille 1966.

28 - BOMFORD R. R. and RHOADS C. P. -
Refractory anemia. I. Clinical and pathological aspects.
Quart. J. Med. 10 : 175-234 (1941)

29 - BONORA G. -
Emocromatosi esogena da trasfusioni multiple e prolungata somministrazione di ferro.
Haematologica, 42 : 55-84 (1957)

30 - BOTHWELL T. H., VAN DOORN-WITTKAMPF H., DUPREEZ M.L. and ALPER T. -
The absorption of iron. Radioiron studies in idiopathic hemochromatosis, malnutritional cytosiderosis and transfusional hemosiderosis.
J. Lab. clin. Med. 41 : 836-848 (1953)

31 - BOTHWELL T.H. -
Iron overload in the Bantu.
Iron metabolism, pp. 362 - 373 (Springer-Verlag. Berlin / Göttingen / Heidelberg, 1964)

32 - BOTHWELL T.H., ABRAHAM S.C., BRADLOW B.A. and CHARLTON R. W. -
Idiopathic and Bantu hemochromatosis. Comparative histological study.
Arch. Path. 79 : 163-168 (1965)

33 - BOULARD C., MESSERSCHMITT J., PORTIER A. et MASSONNAT J. -
Un cas de maladie de Cooley chez une indigène algérienne.
Rev. Hémat. 6 : 385-394 (1951)

34 - BOULARD C., PORTIER A. et MASSONNAT J. -
Les retards et anomalies du développement pubéral chez le musulman algérien.
Sem. Hôp. Paris 34 : 1414 / S.P. 326 - 1424 / S.P. 336 (1958)

35 - BOULARD C., CABANNES R. et SCOTTO J.C.-
Retards de développement dystrophiques du musulman algérien.
Algérie méd. 63 : 989-1003 (1959)

36 - BOULARD C., SCOTTO J.C., COSSET M.B. et COSTANTINIDES G.-
Retards de développement dystrophiques du musulman algérien et syndromes génétiques.
Algérie méd. 66 : 459-478 (1962)

37 - BOULARD C., SCOTTO J.C., COSSET H.B. et COSTANTINIDES G.-
Le retard de développement dystrophique du musulman algérien, syndrome génétique.
Ann. Endocrin. 24 : 1085-1088 (1963)

38 - BOULIN R.-
Etude statistique de 70 cas de diabète bronzé.
Presse méd. 53 : 326-327 (1945)

39 - BOUREL M., PIROT D., LENOIR P., LEGALL J.Y., JEGAT Y. et CHAUVEL A.-
Etude comparative de la régulation glycémique au cours de la maladie diabétique et de l'hémochromatose idiopathique.
Sem. Hôp. Paris, 42 : 1917-1926 (1966)

40 - BOUREL M., LENOIR P., SIMON M., MURIE N. et CHAUVEL A.-
Résultats de l'exploration surrénalienne de 70 cas d'hémochromatose par le test de Thorn (avec dosage des stéroïdes urinaires).
Path. Biol. 16 : 79-84 (1968)

41 - BOUSSER J. et PEAN G.-
L'hémochromatose post-transfusionnelle.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris. 69 : 616-622 (1953)

42 - BOUSSER J. et PEAN G.-
Hémochromatose exogène post- transfusionnelle, étude anatomique.
Presse méd. 62 : 296-299 (1954)

43 - BOUSSER J. et PEAN G.-
Hémosidérose et hémochromatose exogènes post-transfusionnelles.
Ann. Méd. 56 : 5-94 (1955)

44 - BOWDLER A.J. and HUEHNS E.R.-
Thalassemia minor complicated by excessive iron storage.
Brit. J. Haemat. 9 : 13-29 (1963)

45 - BRAIN M.C. and HERDAN A.-
Tissue iron stores in sideroblastic anemia.
Brit. J. Haemat. 2 : 107-113 (1965)

46 - BRASSEUR L.-
Hémochromatose ou hémosidérose exagérées par transfusions répétées.
Acta clin. belg. 12 : 205-220 (1957)

47 - BRICAIRE H., GUILLON J., LEPRAT J. et MODIGLIANI-KOURILSKY E.-
Le syndrome endocrinien des hémochromatoses idiopathiques (à propos de 88 observations).
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 117 : 909-928 (1966)

48 - BRICAIRE H., SALTIEL H. et LUTON J.P.-
Foie et hypophyse.
Foie et glandes endocrines, pp. 287-297. (L'Expansion scientifique. Paris 1967)

49 - BYRD R.B. and COOPER T.-
Hereditary iron-loading anemia with secondary hemochromatosis.
Ann. int. Med. 55 : 103-123 (1961)

50 - CABANNES R.-
Le problème clinique et social de la Thalassémie en Algérie.
Atti delle giornate di studio sulla Microcitemia.
Palermo 1963, pp. 196-203 (Istituto italiano di medicina sociale. Roma)

51 - CACHERA R. et LAMOTTE M.-
Myxoedème et signes neurologiques associés au cours d'une cirrhose bronzée.
Paris méd. 38 : 445-448 (1948)

52 - CACHERA R. et DARNIS F.-
Rapports entre pancréas et foie dans les hémochromatoses (étude anatomique).
Rev. int. Hépat. 6 : 163-188 (1956)

53 - CAFFEY J.-
Cooley's anemia: A review of the roentgenographic findings in the skeleton.
Amer. J. Roentgenol. 78 : 381-391 (1957)

54 - CALLENDER S.T.-
Digestive absorption of iron.
Iron metabolism, pp. 89-96 (Springer Verlag. Berlin/Göttingen/Heidelberg, 1964)

55 - CAMPANACCI D.-
Rôle des glandes endocrines dans l'hémochromatose.
Arch. Biol. méd. 30 : B. 164-B.172 (1954)

56 - CANLORBE P. et BORNICHE P.-
Tables de croissance et de maturation osseuse.
E.M.C. Pédiatrie,4003. A 50 (1967)

57 - CAPPEL D.F., HUTCHINSON H.E. and JOWETT M.-
Transfusional siderosis : the effects of excessive iron deposits on the tissues.
J. Path. Bact. 74 : 245-264 (1957)

58 - CARNOT P. et CAROLI J.-
Hyperpituitarisme, acromégalie et diabète bronzé.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 88 : 929-935 (1937)

59 - CAROLI J. et BESSIS M.-
Cirrhose bronzée géante. Hémochromatose par anémie hypochrome hémolytique. Etude au microscope électronique.
Rev. méd. chir. Mal. Foie, 32 : 31-42 (1957)

60 - CAROLI J. et ANDRE J.-
Hémochromatose massive et généralisée associée à une anémie hypochrome hypersidérémique.
Sem. Hôp. Paris, 38 : 1621-1637 (1962).

61 - CAROLI J. et ANDRE J.-
Les hémochromatoses secondaires aux maladies du foie.
XXXIV° Congr. franç. Méd., Lyon 1963 ; pp. 109-133. (Masson, Paris).

62 - CAROLI J. et ANDRE J.-
Surcharge ferrique dans les cirrhoses (à l'exclusion de l'hémochromatose idiopathique).
Iron metabolism , pp. 326-339 (Springer-Verlag. Paris/ Göttingen/Heidelberg, 1964).

63 - CASSANO C. BASCHIERI L.-
La tiroide. Fisiopatologia e clinica ; pp. 124-125.
(Francesco Vallardi. Milano 1964).

64 - CASTERET P.-
Contribution à l'étude anatomique de la maladie de Cooley.
Thèse, Marseille 1957

65 - CASTLEMAN B. and TOWNE V.W.-
Case records of the Massachussets general hospital. Editor, clinical pathologic conference case N°38512. Exogenous hemochromatosis due to iron ingestion.
New Engl. J. Med. 247 : 992-995 (1952)

66 - CASTLEMAN B. and TOWNE V.W.-
Case records of the Massachussets general hospital. Case N° 39471.
New Engl. J. Med. 249 : 859-862 (1953)

67 - CATTAN R. et BONNET J.L.-
Cancer ano-rectal, ictère hémolytique acquis. Stabilisation clinique. Apparition d'un diabète bronzé puis d'un lymphosarcome.
Rev. méd. chir. Mal. Foie, 33 : 157-170 (1958)

68 - CATTAN R., BESSIS M., ACAR J., HABIB R. et FRUMUSAN P.-
Cirrhose bronzée secondaire à une anémie hypochrome hypersidérémique.
Path. Biol. 8 : 2045-2052 (1960)

69 - CAZAL P. et PAGES A.-
Etude anatomo-pathologique des sidéroses diffuses et des hémochromatoses.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963; pp. 35-49.
(Masson, Paris)

70 - CAZAL P., PAGES A. et ROUSTAN J.-
Sidérose massive d'origine transfusionnelle avec fibrose pluri-viscérale au cours d'une maladie de Cooley.
Ann. Anat. Path. 8 : 129-148 (1963)

71 - CHABOT J. et ALBEAUX-FERNET M.-
Hémochromatose et Thyroïde.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963; pp. 369-378.
(Masson,Paris)

72 - CHABOT J.-
L'insuffisance thyroïdienne des hémochromatoses.
Vie méd. 47 : 1419-1420 (1966)

73 - CHAPTAL J., JEAN R., PAGES A., BONNET H., LLORET R. et ROUSTAN J.-
Hémochromatose secondaire de la maladie de Cooley. Etude clinique, biologique et anatomique.
Pédiatrie, 19 : 677-693 (1964)

74 - CHARLTON R.W., ABRAHAM S.C. and BOTHWELL T.H.-
Idiopathic hemochromatosis in young subjects. Clinical, pathological and chemical findings in four patients.
Arch. Path. Chicago, 83 : 132-140 (1967)

75 - CHESNER C.-
Hemochromatosis : review of litterature and presentation of a case without pigmentation or diabetes.
J. Lab. clin. Med. 31 : 1029-1036 (1946)

76 - CHEVREL M.L., BOUREL M. et RICHIER J.C.-
Lésions histo-pathologiques des anémies hémolytiques à mécanisme immunologique.
Ann Anat. path. 3 : 392-412 (1958)

77 - CHOREMIS C., LIAKAKOS D., ISEGHI C. and MOSCHOVAKIS C.-
Pathogenesis of osseous lesions in Thalassemia.
J. Pediat. 66 : 962-963 (1965)

78 - CLAUDE H. et SOURDEL M.-
Hémosidérose viscérale et insuffisance pluri-glandulaire.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 34 : 32-47 (1912)

79 - CLERC A., BASCOURET M. et ANDRE R.-
Cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire et insuffisance grave du coeur.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 51 : 1228-1233 (1935)

80 - CLETON F.J. and BLOCK A.P.R.-
Post- transfusional haemosiderosis.
Iron metabolism, pp. 347-358 (Springer-Verlag. Berlin/Göttingen/Heidelberg, 1964)

81 - CONTE M., BODIN F. et Mme DUHAMEL.-
Le traitement des hémochromatoses par les saignées répétées.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 114 : 519-531 (1963)

82 - CONTE M., BODIN F. et Mme CONTE-MARTI.-
Le traitement actuel des hémochromatoses essentielles et le pronostic des hémochromatoses (en particulier le cancer du foie).
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 117 : 945-961 (1966).

83 - COPPO M. e SCALFI L. -
Emocromatosi giovanile familiare.
Arch. Sci. med. 81 : 113-125 (1946)

84 - COVEY M.C., MERIGAN T.C., PETRAKIS N.L. and LUCIA S.P. -
Thalassemia major. Thirty-five year survival with obliterative pulmonary endarteritis and atypical bone changes.
Amer. J. Med. 28 : 482-486 (1960)

85 - C. P. C. Barne's Hospital.-
Hemochromatosis versus Addison's disease.
Amer. J. Med. 9 : 383-393 (1950)

86 - CREUTZFELDT W. and CZYZYK A. -
On the intravenous Tolbutamide test.
First Capri Conference, 1967 ; pp. 224-228 (Il Ponte. Milano 1967)

87 - CZYZYK A. et KASPERSA T. -
L'épreuve au Tolbutamide I. V. chez les sujets normaux.
Le diabète , 13 : 183-195 (1965)

88 - DALLA VOLTA A. -
Splenomegalia emolitica famigliare eritremica (sindrome di Cooley).
Arch. Pat. clin. Med. 15 : 34-74 (1935)

89 - DARNALL J. R. -
Hemochromatosis: review of the litterature and report of three cases.
Ann. int. Med. 8 : 1121-1137 (1935)

90 - DARNAUD C., DENARD Y. et SERENA.-
Le facteur surrénal au cours du diabète bronzé.
Arch. Mal. Appar. digest. 40 : 1106-1108 (1951)

91 - DARNAUD C., DENARD Y., MOREAU G., VOISIN R. et BERTRAND J. -
L'insulino-résistance au cours de l'hémochromatose.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963, pp. 427-430 (Masson, Paris)

92 - DARNIS F., MOSSE A., CHIMENES H., DELORME M.L. et AMIGUES N. -
Etude des troubles de la glyco-régulation au cours des hépatopathies chroniques d'origine alcoolique.
Sem. Hôp. Paris, 43 : 2929-2940 (1967)

93 - DAVIES D. M. -
Secondary hemochromatosis.
Lancet, ii : 1064-1065 (1955)

94 - DAVIS W. D. and ARROWSMITH W.R. -
The effect of repeated bleeding in hemochromatosis.
J. Lab. clin. Med. 36 : 814-815 (1950)

95 - DE BELLE R., BELMONTE M.M. and COLLE E. -
Effects of intravenous Tolbutamide in juvenile diabetes mellitus.
Diabetes, 16 : 215-218 (1967)

96 - DEBRAY J. et CONTE M. -
Trouble de l'hémoglobinogénèse (hypochromie hypersidérémique) avec hémochromatose mortelle.
Le Sang , 29 : 481-485 (1958)

97 - DEBRY G., CHERRIER P., CUIF G., GUISARD D. et MOLLET E. -
Etude de l'insulinémie et des perturbations du métabolisme des glucides au cours des cirrhoses alcooliques.
Foie et glandes endocrines, pp. 271-278 (L'Expansion scientifique. Paris 1967)

98 - DECOURT J. et MICHARD J.P. -
Les troubles endocriniens au cours des cirrhoses bronzées.
Rev. franç. Endocrin. clin. Nutr. Métab. 2 : 125-137 (1961)

99 - DECOURT J. et MICHARD J. P. -
Le rôle de l'hypophyse dans le déficit endocrinien des hémochromatoses.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963 ; pp. 379-389 (Masson, Paris)

100 - DELARUE J. , CHOMETTE G., BROCHERIOU C., ABELANET R. et PINAUDEAU Y. -
Splénomégalie avec anémie hémolytique, pancytopénie terminale et hémochromatose.
Arch. Anat. path. 9 : A. 185 - A. 190 (1961)

101 - DELBARRE F. -
L'ostéoporose des hémochromatoses.
Sem. Hôp. Paris, 36 : 3279-3294 (1960)

102 - DELBARRE F. -
Les manifestations ostéo-articulaires de l'hémochromatose.
Presse méd. 72 : 2973-2978 (1964)

103 - DIAMOND L. K., ALLEN D.M. and MAGILL F. B. -
Congenital (erythroid) hypoplastic anemia.
Amer. J. Dis. Child. 102 : 403-415 (1961)

104 - DI FRANCESCO L. e COLETTA A. -
Rilievi sull'età scheletrica in bambini affetti da anemia di Cooley curati con cicli di emotrasfusioni.
Minerva. pediat. 12 : 1022-1024 (1960)

105 - DI GEORGE A. M. and CHIOWANICH P. -
The intravenous Tolbutamide response test in infants and children. A preliminary report.
Diabetes, 2 : suppl. 135-137 (1962)

106 - DONZELOT E. et ROYER DE VERICOURT E. -
Un cas d'insuffisance cardiaque bronzée (syndrome endocrino-hépato-myocardique).
Bull. méd. Paris, 52 : 249 (1938)

107 - DREYFUS B., ROCHANT H., SULTAN C. et CATZ G. -
Hémochromatoses et hémopathies. Revue générale.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 117 : 929 - 943 (1966)

108 - DUBIN I. N. -
Idiopathic hemochromatosis and transfusion siderosis.
Amer. J. clin. Path. 25 : 514-542 (1955)

109 - ELLIS J. T., SMITH C. H. and SCHULMAN I. -
Fibrosis and hemosiderosis of the liver and pancreas in nine patients with Cooley's anemia.
Amer. J. Path. 29 : 578 (1953)

110 - ELLIS J. T., SCHULMAN I. and SMITH C. H. -
Generalized siderosis with fibrosis of liver and pancreas in Cooley's (mediterranean) anemia, with observations on the pathogenesis of the siderosis and fibrosis.
Amer. J. Path. 30 : 287 - 309 (1954)

111 - ENGLE M. A., ERLANDSON M. and SMITH C. H. -
Late cardiac complication of chronic severe refractory anemia with hemochromatosis.
Circulation, 30 : 698-705 (1964)

112 - ERLANDSON M.E. , WALDEN B., STERN G., HILGARTNER M.W., WEHMAN J. and SMITH C.H. -
Studies on congenital hemolytic syndromes.
IV. Gastro-intestinal absorption of iron.
Blood, 19 : 359-378 (1962)

113 - ERLANDSON M.E., BRILLIANT R. and SMITH C. H. -
Comparisons of sixty six patients with thalassemia major and thirteen patients with thalassemia intermedia : including evaluation of growth, development, maturation and prognosis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 119 : 727-735 (1964)

114 - ERLANDSON M.E., GOLERBOW J. , WEHMAN J. and SMITH C. H. -
Metabolism of iron, calcium and magnesium in homozygous thalassemia.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 119 : 769-775 (1964)

115 - ERLANDSON M.E., NEW M., BRILLIANT R. and SMITH C.H. -
Maturation in chronic anemias.
Abstr. J. Pediat. 67 : 938 (1965)

116 - ESKIND I.B., FRANKLIN W. and LOWELL F.C. -
Insulin-resistant diabetes mellitus associated with hemochromatosis.
Ann. int. Med. 36 : 1295-1306 (1953)

117 - ESPOSITO S. e NICOLINI E. -
Recenti acquisizioni in tema di fisiologia e fisiopatologia splenica
Haematologica, 47 : 397-478 (1962)

118 - ESPOSITO S., GIRALDI A., NICOLINI E., VELTRI C. e CATTAROZZI G. -
Ricerche sulla fisiologia e fisiopatologia della milza.
III. I rapporti fra la milza e l'apparato endocrino.
Haematologica, 49 : 29-68 (1964)

119 - ETIENNE-MARTIN P., KLEPPING et BINET J. -
Hémochromatose au cours d'une Thalassémie mineure.
Arch. Mal. Appar. digest. 48 : 844-852 (1959)

120 - FABRINI A. e MARESCOTTI V. -
Correlazioni splenogonadiche. Indagini sperimentali.
Folia endocrin. 8 : 955-969 (1955)

121 - FELTS J. H. , NELSON J.R., HERNDON C.N. and SPURR C.L. -
Hemochromatosis in two young sisters. Cases studies and a family survey.
Ann. int. Med. 67 : 117-123 (1967)

122 - FINCH J.C. and FINCH C.A. -
Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease ; iron metabolism in hemochromatosis.
Medicine , 34 : 381-430 (1955)

123 - FINK H. -
Transfusion hemosiderosis in Cooley's anemia.
Proc. IX th. Congr. int. Soc. Haemat. 1962, pp. 141-153

124 - FINK H. -
Transfusion hemochromatosis in Cooley's anemia.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 119 : 680-686 (1964)

125 - FISHER E.R. and TISHERMAN S. -
The association of idiopathic hemochromatosis and excessive iron overload.
Arch. Path. 69 : 683-688 (1960)

126 - FRANCHIMONT P., LIBON J.C. et VAN CAUWENBERGE H.-
Comportement de l'hormone de croissance au cours d'hépatopathies chroniques.
Foie et glandes endocrines ; pp. 299-306 (L'Expansion scientifique. Paris 1967)

127 - FRANÇOIS R., PICAUD J.J. et Mme RUITTON-UGLIENGO.-
A propos du dosage de l'insuline plasmatique chez l'enfant (étude portant sur 88 enfants).
Lyon méd. 219 : 623-649 (1968)

128 - FRONGIA N. e ARESU P. -
Studi di patologia infantile. Le ghiandole a secrezione interna nelle eritroblastosi subcroniche e nel morbo di Cooley.
Ann. ital. Pediat. 7 : 75-111 (1954)

129 - FRUMIN A.M., WALDMAN S. and MORRIS P. -
Exogenous hemochromatosis in mediterranean anemia.
Pediatrics, 9 : 290-294 (1952)

130 - FRUMIN A.M. and MILLER E.E. -
Exogenous hemochromatosis in sickle-cell anemia.
Gastroenterology, 24 : 130-132 (1953)

131 - GATTO I. -
Effetti della splenectomia sulla malattia di Cooley.
Haematologica , 31 : 623-671 (1948)

132 - GATTO I. e LO JACONO F. -
Ulteriori ricerche sugli effetti a distanza della splenectomia nella malattia di Cooley.
La Pediatria, 61 : 27-39 (1953)

133 - GAVINI R. et DISERTORI A. -
Syndrome addisonien au cours d'une thalassémie mineure.
XV° Congrès des Pédiatres de langue française ,
Marseille 1955 ; Communications pp. 203-204
(S. O. P. I. C. Marseille 1956)

134 - GAY J. , TCHOBROUTSKY G., ROSSELIN G., ASSAN R., DOLAIS J., FREYCHET P. et DEROT M. -
Etude de huit cas d'hémochromatose primitive comportant en particulier le dosage radio-immunologique plasmatique des hormones somatotrope, folliculo-stimulante et du glucagon.
Path. Biol. 16 : 53-60 (1968)

135 - GELPI A.P. and ENDE N. -
An hereditary anemia with hemochromatosis. Studies of an unusual hemopathic syndrome resembling thalassemia .
Amer. J. Med. 25 : 303-314 (1958)

136 - DE GENNES L., DELARUE J. et ROYER DE VERICOURT E. -
Sur un nouveau cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et myocardie (le syndrome endocrino-hépato-cardiaque).
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 51 : 1088-1097 (1935)

137 - DE GENNES L., DELARUE J. et ROYER DE VERICOURT E.
Le syndrome endocrino-hépato-cardiaque (étude des cirrhoses pigmentaires avec infantilisme et myocardie).
Presse méd. 44 : 377-381 (1936)

138 - DE GENNES L. et GERMAIN A. -
Sur deux nouveaux cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et insuffisance cardiaque.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 56 : 665-669 (1940)

139 - DE GENNES L. , MAHOUDEAU D. et BRICAIRE H. -
Cirrhose pigmentaire avec troubles endocriniens. Action de la testostérone.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris , 60 : 336-338 (1944)

140 - DE GENNES L.-
Les aspects endocriniens des cirrhoses bronzées.
Rev. int. Hépat. 11 : 30-42 (1952)

141 - DE GENNES L. et MATHIEU DE FOSSEY B. -
Le syndrome endocrinien de la cirrhose bronzée.
Rev. int. Hépat. 9 : 311-328 (1959)

142 - DE GENNES L., GUILLON J. , MATHIEU DE FOSSEY B. et BATRINOS M. -
La fonction surrénale dans l'hémochromatose ; étude des stéroïdes urinaires et de la réponse surrénale à l'A.C.T.H.
Ist. Int. Congr. Endocr. Copenhagen 1960. Advances, abstracts and short communications.
Acta Endocrin. 35 : Suppl. 51 ; pp. 359-360 (1960)

143 - DE GENNES L. et BRICAIRE H. -
Le syndrome endocrinien des cirrhoses bronzées. Etude synthétique.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963 ; pp. 391-398 (Masson , Paris)

144 - DE GENNES J.L. -
Syndrome de Cushing chez l'enfant.
"Le syndrome de Cushing". IX° Réunion des Endocrinologues de langue française , Montréal 1967 ; pp. 237-282 (Masson. Paris)

145 - GERBASI M. -
Criteri attuali di diagnostica e di assistenza curativa del morbo di Cooley e delle anemie microcitemiche costituzionali.
Atti delle giornate di studio su "Il problema sociale della microcitemia e del morbo di Cooley". Roma 1961, vol. 2 pp. 47-91 (Istituto italiano di medicina sociale. Roma)

146 - GERBASI M., RUSSO G. e PRIOLISI A. -
Il metabolismo del ferro nelle microcitemie e suoi riflessi sulle condizioni fisiche dei malatti.
Atti delle giornate di studio sulla microcitemia, Ferrara 1965 ; vol. 2 , pp. 44-83 (Istituto italiano di medicina sociale Roma)

147 - GILBERT-DREYFUS et SAVOIE J.C. -
Le testicule dans la cirrhose bronzée.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 70 : 737-744 (1954 a)

148 - GILBERT-DREYFUS ; et SAVOIE J.C. -
L'insuffisance testiculaire dans l'hémochromatose (à propos de 14 cas).
Sem. Hôp. Paris, 30 : 3527-3541 (1954 b)

149 - GILBERT-DREYFUS , SAVOIE J.C. et SEBAOUN J. -
L'insuffisance testiculaire des hémochromatoses.
XXXIV° Congr. Franç. Méd. Lyon 1963 ; pp. 343-359 (Masson. Paris)

150 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., DELZANI G. et DRAY F. -
Le panhypopituitarisme d'origine hypothalamique à la lumière des explorations dynamiques.
Presse méd. 71 : 327-328 (1963)

151 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., SCHAISON G. et DRAY F. -
Le testicule dans l'hémochromatose idiopathique.
Journées endocrinologiques de la Pitié , 1967 ; pp. 241-249 (L'Expansion scientifique. Paris)

152 - GILBERT-DREYFUS et SEBAOUN J. -
Le rôle du diabète dans l'insuffisance testiculaire de l'hémochromatose idiopathique.
Le diabète, 12 : 139-142 (1968)

153 - GIRAUD G., CAZAL P., LEVY A. et LATOUR H. -
Le syndrome endocrinien de la cirrhose bronzée.
Rev. int. Hépat. 2 : 739-743 (1952)

154 - GIRAUD P., ORSINI A., PAYAN H. et MURATORE R. -
Les lésions de la rate dans la maladie de Cooley. A propos de 6 cas splénectomisés.
XVe Congrès des Pédiatres de langue française, Marseille 1955. Communications pp. 145-153 (S.O.P.I.C. Marseille 1956)

155 - GIRAUD P., ORSINI A. et LOUCHET E. -
La Thalassémie.
Méd. infant. 67 : 15-27 (1960)

156 - GIRAUD P., ORSINI A., RAYBAUD C. et GIRAUD F. -
La splénectomie dans la maladie de Cooley.
Arch. franç. Pédiat. 20 : 1229-1233 (1963)

157 - GIRAUD P., ORSINI A., GIRAUD F., PINSARD N. et MARIANI R. -
Etude critique de 38 splénectomies d'indication médicale chez l'enfant.
Pédiatrie, 19 : 533-541 (1964)

158 - GIRAUD P., ORSINI A., RAYBAUD C. et BOYER G. -
Le traitement de la maladie de Cooley par les transfusions systématiquement répétées d'hématies déplasmatisées.
Sem. Hôp. Paris / Ann. Pédiat. 40 : 61/P.5 - 68/P.12 (1964)

159 - GOLBERG L. and SMITH J. P. -
Iron loading and hepatic vulnerability.
Amer. J. Path. 36 : 125 - 149 (1960)

160 - GOLDISH R. J. and AUFDERHEIDE A.C. -
Secondary hemochromatosis.
II. - Report of a case not attributable to blood transfusions.
Blood, 8 : 837-844 (1953)

161 - GONIN A., FAVRE-GILLY J., FEROLDI J. et TOLOT F. -
Hémosidérose hépatique avec cirrhose (découverte par P. B. F.) au cours d'une anémie aplastique polytransfusée. Ses rapports avec les cirrhoses pigmentaires.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 67 : 400-410 (1951)

162 - GRAEF I., GORDON B.S., NEWMAN W., OLIVETTI R.G. and KLEIN B. -
Observations on exogenous hemochromatosis apparently due to multiple transfusions (abstract).
Amer. J. Path. 28 : 538-539 (1952)

163 - DE GRAILLY R., LEGER H., Mlle DUTOY A., DAVID-CHAUSSEE F. et LABORIE G. -
A propos de deux observations de cirrhose bronzée précédée depuis longtemps de troubles génitaux graves.
Sem. Hôp. Paris, 29 : 2158 (1953)

164 - GRANT D.B. -
Fasting serum insulin levels in childhood.
Arch. Dis. Childh. 42 : 375-378 (1967)

165 - GRANVILLE N. and DAMESHEK W. -
Hemochromatosis with megaloblastic anemia responding to folic acid.
New. Engl. J. Med. 258 : 586-589 (1958)

166 - GRATECOS L.A.-
Contribution à l'étude de l'axe hypophyso-surrénal dans les hémochromatoses.
Thèse, Marseille 1963.

167 - GUILLON J.-
Mécanisme pathogénique du diabète de l'hémochromatose.
XXXIVe Congr. franç. Méd. Lyon 1963, pp. 409-416
(Masson. Paris)

168 - GUILLON J. -
Les manifestations endocriniennes de l'hémochromatose.
Rev. Prat. 13 : 1439-1445 (1964)

169 - HEDINGER C. -
Zur Pathologie des Haemochromatosis als Syndrom.
Helv. med. Acta. 20 : Suppl. 32, (1953)

170 - HEFFERNAN C.K. and JASWON N. -
A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria associated with secondary hemochromatosis, a lower nephron siderosis and a megaloblastic anemia.
J. clin. Path. 8 : 211-217 (1955)

171 - HENRY R. -
Dosage des gonadostimulines urinaires.
Ann. Biol. clin. 12 : 25-45 (1954)

172 - HERBERT V. , GOTTLIEB C.V., LAU-KAM S.,
GILBERT P. and SILVER S. -
Adsorption of 131 I.- Triiodothyronine (T3) from serum by Charcoal as an in vitro test of thyroid function.
J. Lab. clin. Med. 66 : 814-821 (1965)

173 - HIGGINSON J., GERRITSEN Th. and WALKER A.R.P. -
Siderosis in the Bantu of Southern Africa.
Amer. J. Path. 29 : 779-806 (1953)

174 - HIOCO D., MIRAVET L., BORDIER Ph., CACHIN et DE SEZE S. -
Les troubles du métabolisme phospho-calcique dans les hépatopathies chroniques.
Foie et glandes endocrines, pp. 307-316 (L'Expansion scientifique. Paris 1967)

175 - HIRST A.E. and LONSER E.R. -
Transfusional hemosiderosis resembling hemochromatosis: report of a case following 406 transfusions.
Med. Arts. Sci. 19 : 20-28 (1965)

176 - HOUSTON J.C. -
Hemochromatosis and refractory anemia.
Guy's Hosp. Rep. 100 : 355 - 361 (1951)

177 - HOWELL J. and WYATT J.P. -
Development of pigmentary cirrhosis in Cooley's anemia.
A. M. A. Arch. Path. 55 : 423-431 (1953)

178 - HUGHES J.T. and TRUELOVE L.H. -
Transfusional hemosiderosis simulating hemochromatosis.
J. clin. Path. 11 : 128-133 (1958)

179 - ISAACSON C., SEFTEL H., KEELEY K.J. and BOTHWELL T.H. -
Siderosis in the Bantu : the relationship between iron overload and cirrhosis.
J. Lab. clin. Med. 58 : 845-853 (1961)

180 - JAYLE M.F. , SCHOLLER R., LELONG M., CANLORBE P., BORNICHE P. et Mme SZPER -
Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires chez l'enfant. Statistique portant sur 734 enfants.
Sem. Hôp. Paris / Ann. Pédiat. 33 : 2738/P.446 - 2745/P.453 (1957)

181 - JEAN R., BONNET H. , ORSETTI C., MOREL G., DAIGREMONT J. et CASTEL J. -
Insulinémie chez l'enfant normal et l'enfant diabétique non traité.
Rev. Pédiat. 4 : 83-96 (1968)

182 - JIMENEZ-DIAZ C., PERIANES J., PELAEZ J. L., SANCHEZ-VILLARES E., LINAZASORO J.M. y VILLALOBOS E. -
Hemocromatosis infantil familiar.
Rev. clin. esp. 91 : 11-16 (1963)

183 - JOHNSON B.F. -
Hemochromatosis resulting from prolonged oral iron therapy.
New Engl. J. Med. 278 : 1100-1101 (1968)

184 - JOHNSTON F.E., HERTZOG K. P. and MALINA R.M. -
Longitudinal growth in thalassemia major.
Amer. J. Dis. Child. 112 : 396-401 (1966)

185 - JUSTIN-BESANÇON L., KLOTZ H.P., BARBIER P. et VILLIAUMEY.-
L'effondrement des 17-céto-stéroïdes urinaires et l'intérêt de l'implantation de testostérone dans la cirrhose bronzée.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris , 66 : 414-417 (1950)

186 - JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARRILLON S., GRIVAUX M., DEUIL R. et DI PRISCO E.-
A propos des hémochromatoses.
Rev. méd. franç. 41 : 491-502 (1960)

187 - JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE M., GRIVAUX M., LAMOTTE-BARRILLON S. et BENE P. -
Anémie réfractaire normoblastique hypersidérémique. Hémochromatose post-transfusionnelle.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 77 : 1047-1062 (1961)

188 - KÁDÁR A., FEHÉR T. and KOREF O. -
Urinary excretion of individual 17 ketosteroids by normal children.
Arch. Dis. Childh. 39 : 257-260 (1964)

189 - KAISER E., RINDT W., CONRAD K.H. und ZIMMERMANN W. -
Normalansscheidung von 17 ketosteroiden im harn beim menschen.
Acta endocrin. 47 : 285-292 (1964)

190 - KENNY F. M., GANCAYCO G. P., HEALD F. P. and WELLINGTON H. -
Cortisol production rate in adolescent males in different stages of sexual maturation.
J. clin. Endocrin. 26 : 1232-1236 (1966)

191 - KENT G. and POPPER H. -
Secondary hemochromatosis ; its association with anemia.
Arch. Path. 70 : 623-639 (1960)

192 - KONDAKIS X. -
Contribution à l'étude du diabète de l'hémochromatose idiopathique. Essai pathogénique et diagnostique de la maladie.
Thèse, Paris 1958

193 - KULIN H.E., RIFKIND A.B., ROSS G.T. and ODELL W.D. -
Total gonadotropin activity in the urine of pre-pubertal children.
J. clin. Endocrin. 27 : 1123-1128 (1967)

194 - KUO B., ZAINO E. and ROGINSKY M.S. -
Endocrine function in thalassemia major.
J. clin. Endocrin. 28 : 805-808 (1968)

195 - LABBE M., BOULIN R. et PETRESCO M. -
Le diabète bronzé (cirrhose pigmentaire du foie et diabète).
Ann. Méd. 37 : 5-39 (1935)

196 - LABBE M., BOULIN R. et UHRY P. -
Diabète bronzé avec infantilisme tardif (syndrome hépato-pancréato-génital).
Presse méd. 44 : 537-539 (1936)

197 - LABBE M., BOULIN R. et ULLMANN -
Diabète bronzé et insuffisance surrénalienne.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 52 : 1347-1351 (1936)

198 - LAROCHE C. et ROUESSE J. -
L'exploration des fonctions surrénales dans les hépatopathies chroniques.
Foie et glandes endocrines, pp. 125-137 (L'Expansion scientifique. Paris 1967)

199 - LEDERER J., CANIVIEZ R. et PRINZIE.-
Hormones sexuelles, métabolisme du fer et hémochromatose.
Arch. Biol. méd. 1 : B.12 - B.19 (1954)

200 - LEDERER J. et BATAILLE J.P. -
La fonction endocrine du testicule chez le cirrhotique.
Foie et glandes endocrines , pp. 81-96 (L'Expansion scientifique. Paris 1967)

201 - LELONG M., JOSEPH R., POLONOVSKI C., DESMONTS G. et COLIN J. -
L'anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique (type Blackfan-Diamond).
Arch. franç. Pédiat. 8 : 473-485 (1951)

202 - LELONG M., CANLORBE P., BORNICHE P., JOB J.C. et SCHOLLER R. -
Le test à la Métopirone (S.U. 4885) chez l'enfant.
Sem. Hôp. Paris / Ann. Pédiat. 40 : 957/P.205 - 968/P.216 (1964)

203 - LEMAIRE A., LOEPER J. et MOSCHOUTIS N. -
Particularités séméiologiques et évolutives d'un cas d'ictère hémolytique congénital.
Ann. Méd. 53 : 595-623 (1952)

204 - LESTRADET H., DESCHAMPS I. et BILLAUD L. -
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez l'enfant de 3 mois à 15 ans.
Arch. franç. Pédiat. 24 : 801-814 (1967)

205 - LEVY A. et BERT J. M. -
L'insuffisance surrénale des hémochromatoses.
Le diabète, 10 : 79-82 (1962)

206 - LEWIS M., LEE G.R. and HAUT A. -
The association of hemochromatosis with thalassemia minor.
Ann. int. Med. 63 : 122-128 (1965)

207 - LICHWITZ A., BARBIER P. et MOUTON M. -
Taux des 17 C.S. chez les sujets normaux. Considérations physiologiques concernant leur origine.
Sem. Hôp. Paris , 23 : 2122-2125 (1947)

208 - LI MOLI G. -
Rilievi auxologici nel morbo di Cooley.
Ann. isnardi, 3 : 129 -135 (1956)

209 - LINQUETTE M., GOUDEMAND C.M., BENOIT M. et RABACHE C.R. -
Diabète bronzé au cours d'une anémie hémolytique chronique.
Echo méd. Nord, 23 : 302-303 (1952)

210 - LINQUETTE M., SWINGEDAUW J., LOUVET M. et ROHARD J. -
Etude de la fonction thyroïdienne par l'iode radioactif chez les malades atteints de cirrhoses et d'insuffisances hépatiques.
Arch. Mal. Appar. digest. 49 : 211-227 (1960)

211 - LIOTTA J. e MELE V. -
Sindrome emocromatosica post-trasfusionale (in soggetto splenectomizzato per anemia aplastica).
Clin. ter. 8 : 523-534 (1955)

212 - LIOTTA J., MELE V. e BANI M.-
Ancora un caso di emocromatosi in soggetto politrasfuso per anemia arageneration.
Boll. Soc. ital. Emat. 3 : 371-376 (1955).

213 - LIOTTA J. e MELE V.-
Emosiderosi ed emocromatosi da trasfusione.
Riv. Emoter. Immunoemat. 4 : 1-10, (1957).

214 - LIOTTA J., MELE V. e QUINTILLIANI.-
Importanza dello stato splenoprivo nella evoluzione della epatopatia emocromatosica secondaria a trasfusioni di sangue (Ricerche sperimentali).
Gazz. Internaz. Med. Chir. 62 : 2806-2814 (1957).

215 - LLORET R.-
L'hémochromatose de la maladie de Coolev. Essais de traitement préventif.
Thèse, Montpellier 1964.

216 - LO JACONO F., ARCARA G. e BELLISA A.-
Effetti della splenectomia sull'accrescimento staturale e ponderale e sull'' età scheletrica nei thalassemici.
Clin. Pediat. 45 : 459-482 (1963).

217 - LO JACONO F, BELLISA A. e ZIINO L.-
Effetti a distanza della splenectomia sui thalassemici e thalasso-drepanocitici.
Atti delle giornate di studio sulla microcitemia.
Palermo 1963, pp. 240-242 . (Istituto italiano di medicina sociale. Roma).

218 - LUKL P., WIEDERMAN B. und BARBORIK M.-
Hereditäre leptocyten Anämie bei mamern mit Hämochromatose.
Folia haemat. 3 : 17-45 (1958).

219 - MAC ALLEN P.M., COGHILL N.F. and LUBRAN M.-
The treatment of haemochromatosis.
Quart. J. Med. 26 : 251-276 (1957).

220 - MACCIOTTA G.-
La posizione della milza nelle malattie microcitemiche.
Atti delle giornate di studio sulla microcitemia, Ferrara 1965 ; vol. 2, pp. 84-139. (Istituto italiano di medicina sociale. Roma).

221 - MAC DONALD R.A. and MALLORY G.K.-
Hemochromatosis and hemosiderosis.
Study of 211 autopsied cases.
A.M.A. Arch. int. Med. 105 : 686-700 (1960)

222 - MAC DONALD R.A.-
Hemochromatosis and hemosiderosis.
(Ch. C. Thomas. Springfield, 1964)

223 - MAGGIONI G. e ASCENZI A.-
Morbo di Cooley
(Abruzzini, Roma 1948).

224 - MAGNENAT P., BOREL G.A. et FELBER J.P.-
Troubles de la glyco-régulation au cours des cirrhoses.
Rev. méd. chir. Mal.Foie, 42 : 105-114 (1967 a)

225 - MAGNENAT P., BOREL G.A. et FELBER J.P.-
Le diabète du cirrhotique.
Foie et glandes endocrines, pp. 227-239. (L'Expansion scientifique. Paris 1967 b)

226 - MANASSERO J., ESKENASI R. et MAÏSSA S.-
Réflexions à propos de deux cas de thalassémie majeure et du traitement par la Desferrioxamine B.
Pédiatrie, 21 : 721-722 (1966)

227 - MARESCOTTI V.-
Corrélations spléno-endocriniennes.
Sem. Hôp. Paris, 34 : 2225-2227 (1958)

228 - MATHIEU DE FOSSEY B, BRICAIRE H. et DE GENNES L.-
Un nouveau test d'exploration hypophysaire : le test à la Métopyrone ou S.U. 4885.
Presse méd. 69 : 1635-1638 (1961)

229 - MEGYESI C., SAMOLS E. and MARKS V.-
Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease.
Lancet, ii : 1051-1055 (1967)

230 - MICHARD J.P.-
L'insuffisance hypophysaire des hémochromatoses.
Vie méd. 47 : 1431-1439 (1966)

231 - MILLS E.-
Idiopathic hypoplastic anemia with bone marrow hyperplasia.
Canad. med. Ass. J. 57 : 227-232 (1947)

232 - MIROUZE J.-
Le devenir des hémochromatoses traitées par saignées répétées.
Sem. Hôp. Paris, 58 : 2299-2310 (1964)

233 - MIROUZE J., JAFFIOL C., MARY P., SAADEL F. et PASTORELLO R.-
La fonction hypophysaire de l'hémochromatose. A propos de 16 observations.
Montpellier méd. 68 : 53 (1965)

234 - MIROUZE J. et SCHMOUKER Y.-
Physionomie actuelle du diabète sucré au cours de l'hémochromatose idiopathique.
Presse Méd. 75 : 2245-2250 (1967)

235 - MIROUZE J.-
Adquisiciones recientes en la diabetes por hemochromatosis.
Diabetologia clínica, 3 : 461-469 (1968)

236 - MODIGLIANI-KOURILSKY E.-
Manifestations endocriniennes des hémochromatoses.
Thèse, Paris 1965

237 - MOIRAGHI P. e MOIRAGHI P.-
Le siderosi post-trasfusionali. Considerazioni pathogenetiche.
Omnia med. 43 : 789-812 (1965)

238 - MORNINGSTAR W.A.-
Exogenous hemochromatosis.
A report of three cases.
A.M.A. Arch. Path. 59 : 355-358 (1955)

239 - MUIRHEAD E.E., CRASS G., JONES F. and HILL J.M.-
Iron overload (hemosiderosis) aggravated by blood transfusions.
Arch. int. Med. 83 : 477-501 (1949)

240 - NAPOLITANO L. e MUZZOLINI M.-
Emocromatosi esogena post-trasfusionale in caso di anemia microcitica costituzionale (thalassemia minor).
Progr. med. 15 : 432-442 (1959)

241 - NAY C.P.-
Exogenous hemochromatosis. A case of typical hemochromatosis caused by repeated transfusions of blood.
N.Y. St. J. Med. 57 : 3003-3004 (1957)

242 - NISSIM J.A.-
Iron storage in the adrenal cortex and medulla and cortical cell damage following the administration of different iron preparations.
J. Physiol. 119 : 1. P-2.P (1953)

243 - NORRIS R.P. and MAC EWEN F.J.-
Exogenous hemochromatosis following multiple blood transfusions.
J.A.M.A. 143 :740-741 (1950)

244 - NOURY S.-
Le syndrome endocrinien de l'hémochromatose.
La Clinique,59 : 439-442 (1964)

245 - NUSSBAUMER T., PLATTNER H.C. et RYWLIN A.-
Hémochromatose juvénile chez trois sœurs et un frère avec consanguinité des parents ; étude anatomo-clinique et génétique du syndrome endocrino-hépato-myocardique.
J. Génét. hum. Genève, 1 : 53-82 (1952)

246 - ODDO C. et ODDO J.-
Maladie d'Addison et cirrhose pigmentaire.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 46 : 1578-1581 (1922)

247 - OLIVER R.A.M.-
Siderosis following transfusion of blood.
J. Path. Bact. 77 : 171-194 (1959)

248 - OLMER J., GASCARD E. et GROS H.-
Les troubles endocriniens au cours des cirrhoses.
Le syndrome hépato-testiculaire.
Sem. Hôp. Paris, 27 : 2591-2603 (1951)

249 - OLMER J. et MURATORE R.-
Les hémochromatoses secondaires au cours des hémopathies et des transfusions.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963 ; pp.135-196.
(Masson, Paris)

250 - OLMER J., MURATORE R. et GABRIEL B.-
Hémochromatoses post-transfusionnelles.
Vie méd. 47 : 1371-1380 (1966)

251 - ORGEL M.N., and BARR O.P.-
Thyroid dysfunction in hemochromatosis.
Endocrinology, 20 : 839-845 (1936)

252 - ORSINI A. et BADETTI L.-
Nosologie, étiologie et pathogénie des thalassémies.
XV° Congrès des Pédiatres de langue française, Marseille 1955; Rapports pp. 9-130 (S.O.P.I.C. Marseille 1955)

253 - ORSINI A. et PINSARD N.-
Le traitement de la maladie de Cooley. Aspects actuels et perspectives d'avenir.
Marseille méd. 101 : 211-225 (1964)

254 - ORSINI A., GIRAUD F., BERNARD P. et PASSERON Ph.-
Emploi de la Desferrioxamine B dans le traitement des hypersidéroses post-transfusionnelles.
Marseille méd. 102 : 591-595 (1965)

255 - ORSINI A., PERRIMOND H. et BOYER G.-
Le traitement de la maladie de Cooley. Ses possibilités actuelles.
Arch. franç. Pédiat. 23 : 563-572 (1966)

256 - ORSINI A., RAYBAUD C., BERNARD P.J., AQUARON R. et PASSERON Ph.-
Etat actuel des traitements par la Desferrioxamine B dans les hypersidéroses post-transfusionnelles de l'enfant.
Marseille méd. 104 : 332-337 (1967)

257 - ORSINI A., RAYBAUD C., BERNARD P. et PASSERON Ph.-
Emploi de la Desferrioxamine B dans le traitement des hypersidéroses post-transfusionnelles.
Méd. Infant. 74 : 75-82 (1967)

258 - ORSINI A., PASSERON Ph., PERRIMOND H. et PIERRON H.-
Possibilités et limites du traitement par la Desferrioxamine des hypersidéroses post-transfusionnelles de l'enfant.
Pédiatrie , 23 : 588-589 (1968) (résumé)

259 - ORSINI A., RAYBAUD C., PIERRON H., PERRIMOND H. et VOLLENWEIDER J.C.-
La croissance dans la maladie de Cooley traitée.
Pédiatrie, 24 : 179-189 (1969)

260 - PAGES A.-
Données anatomo-pathologiques concernant les hémochromatoses.
Vie méd. 47 : 1339-1355 (1966)

261 - PARAF A., ANDRE J. et CAROLI J.-
Hémochromatoses et maladie de Minkowsky-Chauffard.
Arch. Mal. Appar. digest. 45 : 97-109 (1956)

262 - PARKER M.L., PHILDES R.S., KUEN-LAN-CHAO, CORNBLATH M. and KIPNIS D.M.-
Juvenile diabetes mellitus, a deficiency in insulin.
Diabetes, 17 : 27-32 (1968)

263 - PASSERON Ph.-
Emploi de la Desferrioxamine B dans le traitement des hypersidéroses post-transfusionnelles de l'enfant.
Thèse, Marseille 1967

264 - PAULSEN E.P., SOBEL E.H. and SHAFRAN M.S.-
Urinary steroid metabolites in children. I.- Individual 17 - ketosteroids in children with normal sexual development.
J. clin. Endocrin. 26 : 329-339 (1966)

265 - PAYAN H., et MURATORE R.-
Les hémochromatoses.
Arch. Anat. path. 32 : A.181/P-A.190/ P(1956)

266 - PAYAN H. et MURATORE R.-
Les hémochromatoses secondaires.
Rev. Prat. 8 : 3035-3038 (1958)

267 - PEAN G.-
L'hémochromatose exogène post-transfusionnelle.
Rev.int. Hépat. 1 : 45-62 (1955)

268 - PEDOYA C., MOLINIER A., DUCHESNE G. et AZORIN D.-
Hémosidérose post-transfusionnelle au cours d'une anémie chronique polytransfusée (444 transfusions sanguines en 10 ans).
Bull. Mém.Soc. méd. Hôp. Paris, 72 : 304-312 (1956)

269 - PENGELLY C.D.R. and JONES P.-
Acquired hemochromatosis following multiple blood transfusions for hypoplastic anemia.
Lancet, ii : 445-446 (1956)

270 - PERKINS K.W., MAC INNES I.W.S., BLACKBURN C.R.B. and BEAL R.W.-
Idiopathic hemochromatosis in children. Report of a family.
Amer.J. Med. 39 : 118-126 (1965)

271 - PERRAULT M., DUNET R. et VELMANS-THEPOT M.-
Hémochromatose précédée à long intervalle par une insuffisance anté-hypophysaire régressive.
Gaz. Hôp. 138 : 923-930 (1966)

272 - PETIT-NICOLAS E.-
Contribution à la mise au point d'un nouveau test de la fonction thyroïdienne, le réflexogramme achiléen.
Thèse, Marseille 1965

273 - PICKENS J.M., BURKEHOLDER J.N. and WOMACK W.N.-
Oral glucose tolerance test in normal children.
Diabetes, 16 : 11-14 (1967)

274 - PIERI J., PICARD D., BADETTI L. et CODACCIONI J.L.-
Cirrhose pigmentaire et péricardite avec syndrome poly-endocrinien.
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 66 : 905-909 (1950)

275 - PIERRON H., VAGUE Ph., ROUVIER-LEROY C., VAGUE J. et ORSINI A.-
Le dosage radio-immunologie de l'insuline plasmatique en pédiatrie.
Réunion de la société française de pédiatrie (section de la région provençale) ; Marseille, Décembre 1968 (sous presse)

276 - PINNA P.-
Condizioni di funzionalità cortico-surrenale nella malattia di Cooley e nella eritroblastosi sub-cronica.
Ann. it. Pediat. 6 : 125-159 (1953)

277 - PLATTNER H.C., NUSSBAUMER T. et RYWLIN A.-
Hémochromatose juvénile et familiale avec syndrome endocrino-myocardique.
Helv. med. Acta, 18 : 499-502 (1951)

278 - PLATZER R.F., JOUNG L.E. and YUILE L.-
Hemosiderosis resembling hemochromatosis following multiple transfusion.
Acta haemat, 14 : 185-192 (1955)

279 - POLONOVSKI C.-
Constantes biologiques du nourrisson et du jeune enfant .
E.M.C. Pédiatrie, 4002 F 10, (1966)

280 - POLOSA P. e FERRERI L.-
Il morbo di Coòley nell'adulto.
Haematologica, 41 : 81-115 (1956)

281 - PONTONI L.-
Eritremia cronica familiare tipo Cooley. Quadri morbosi conclamati e frusti. Considerazioni patogenetiche.
Haematologica, 18 : 377-451 (1937)

282 - PONTONI L.- L'eritropatia ellipto-poichilocitica tipo Rietti-Greppi-Micheli con microcitosi ipocromica ed aumento della resistenza osmotica.
Haematologica, 24 : 479-620 (1942)

283 - PORTELLA A., GUIDA V. e VALERIO V.-
Su di un caso di emocromatosi giovanile con alterazioni endocrine.
Rif. med. 71 : 1246-1254 (1957)

284 - POZZA G. and GHIDONI A.-
Studies on the diabetic syndrome of idiopathic hemochromatosis.
Diabetologia . 4 : 83-86 (1968)

285 - RAMBERT P. et PIGUET H.-
Troubles de la glyco-régulation dans l'hémochromatose en dehors du diabète.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963 ; pp.417-421. (Masson, Paris).

286 - RAMBERT P.-
Le diabète de l'hémochromatose.
Vie méd. 47 : 1395-1400 (1966)

287 - RAPPAPORT R.-
L'insuffisance thyréotrope : exploration fonctionnelle et étude clinique.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1966 ; pp. 281-296. (Ed. Médicales Flammarion. Paris)

288 - REICHMAN M.-
Hyperpituitarisme et diabète bronzé.
Thèse, Paris 1937

289 - ROGERS W.F.-
Familial hemochromatosis : with comments on adrenal function in hemochromatosis.
Amer. J. Med. Sci. 220 : 530-537 (1950)

290 - ROYER P. et MATHIEU H.-
Besoins en calcium de l'enfant. Indications de la calcithérapie.
Gaz. Méd. France, N° 7 : 1463-1492 (1964)

291 - ROYER DE VERICOURT E.-
Le syndrome endocrino-hépato-myocardique.
Thèse, Paris 1935

292 - SARROUY C, PORTIER A., CABANNES R. et MASSONNAT J.-
Les formes mineures de la thalassémie.
XV° Congrès des Pédiatres de langue française, Marseille 1955 ; Rapports, pp. 185-272 (S.O.P.I.C. Marseille 1955)

293 - SCHWARTZ S.O. and BLUMENTHAL S.A.-
Exogenous hemochromatosis resulting from blood transfusions.
Blood, 3 : 617-640 (1948)

294 - SEEMANN N.-
Progressive Transfusionssiderose mit pluriglandulärer Endokrinopathie bei angeborener aplasticher Anämie (Blackfan-Diamond-Syndrom).
Dtsch. med. Wschr. 92 : 1338-1342 (1967)

295 - SEFTEL H.C., ISAACSON C. and BOTHWELL T.H.-
The relationship between siderosis and diabetes in the Bantu.
S. Afr. J. med. Sci. 25 : 89-98 (1960)

296 - SEFTEL H.C., KEELEY K.J., ISAACSON M.B. and BOTHWELL T.H.-
Siderosis in the Bantu : The clinical incidence of hemochromatosis in diabetic subjects.
J. Lab clin. Med. 58 : 837-844 (1961)

297 - SEMPE M.-
Surveillance de la croissance de l'enfant. Références pratiques.
Concours Méd. Suppl. au n° 43 (1964)

298 - SHEEHAN H.L.-
La glande pituitaire dans la cirrhose hépatique.
Rev. int. Hépat. 9 : 301-310 (1959)

299 - SIDDOO J.K.-
Acquired hemolytic anemia with hemochromatosis.
Arch. int. Med. 93 : 977-981 (1954)

300 - SMITH C.H., ERLANDSON M.E., STERN G. and SCHULMAN I.-
The role of splenectomy in the management of thalassemia.
Blood, 15 : 197-211 (1960)

301 - STAUFFER M.H., BUTT H.R. and DOCKERTY M.B.-
Hemochromatosis : clinical features and methods of diagnosis in 27 cases.
Gastroenterology, 27 : 31-44 (1954)

302 - DE TONI G., SANSONE G et TOLENTINO P.-
Clinique de la Thalassémie majeure.
XV° Congrès des Pédiatres de langue française, Marseille 1955 ; Rapports, pp.131-184. (S.O.P.I.C. Marseille 1955)

303 - TORI G., POLLINI G.G., SOFFRITTI E., CABASSA N. e LUCCI R.-
Aspetti radiologici in soggetti delle età pre-pubere e in adulti affetti da morbo di Cooley.
Atti delle giornate di studio su "Il problema sociale della microcitemia e del morbo di Cooley" , Roma 1961 , vol. 2, pp. 259-262. (Istituto italiano di medicina sociale. Roma)

304 - TORI G. , CABASSA N., SOFFRITTI E., MARCHETTI G. e BORGATTI L.-
La captazione eritrocitaria della Triiodotironina- I 131 in sogetti affetti da Talassemia major e minima.
Atti delle giornate di studio sulla microcitemia, Palermo 1963 ; pp.338-341 . (Istituto italiano di medicina sociale. Roma)

305 - TRONCHETTI F. e RICCI P.D.-
Rapporti fra splenomegalia e infantilo-nanismi.
Folia endocrin. 8 : 343-364 (1955)

306 - UHRY P.-
La place du diabète dans l'hémochromatose.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963 ; pp. 423-426. (Masson, Paris)

307 - VACHON A et PALIARD P.-
Traitement des hémochromatoses.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963 ; pp. 197-252. (Masson, Paris)

308 - VACHON A., PALIARD P. et TETE R.-
Evolution du diabète bronzé sous l'influence des saignées répétées et de la Desferrioxamine.
Rev. lyon. Méd. 14 : 233-240 (1965)

309 - VACHON A., PALIARD P. et BARTHE J.-
Possibilités thérapeutiques actuelles dans les hémochromatoses.
Vie méd.47 : 1446-1453 (1966)

310 - VAGUE J., BERNARD P., PACHE R., COULOMB J., MURATORE R., DELBOY C. et VENAUD G.-
Les dégénrescences neuro-germinales.
Sem. Hôp. Paris, 36 : 1348-1353 (1960)

311 - VAGUE J., BERNARD P., CODACCIONI J.L., GARRIGUES J.C., BOYER J. et GRATECOS L.A.-
L'activité cortico-surrénale dans l'hémochromatose.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963 ; pp. 361-367.
(Masson, Paris)

312 - VAGUE J., SIMONIN R., TEMIME-MORHANGE A., GARRIGUES J.C., TROPEA P.F., BERTHET J. et AYME Y.-
Les insuffisances lutéales d'origine neuro-hypophysaire.
"L'insuffisance lutéale" : VII° Réunion des Endocrinologues de langue française, Beyrouth 1963. pp. 195-233.(Masson, Paris)

313 - VAGUE J.-
Notions d'Endocrinologie.
(Ed. Médicales Flammarion. Paris 1965)

314 - VAGUE J., BERNARD P., PACHE R., LIEUTAUD R. et MATTEI A.-
Altérations de la spermatogénèse et lésions nerveuses chez l'homme.
Rev. europ. Endocrin. 1 : 127-176 (1965)

315 - VAGUE J., BERNARD P.M., CODACCIONI J.L., BOYER J. et JAQUET Ph.-
Exploration endocrinienne, pancréas excepté, de 15 cas d'hémochromatoses primitives et secondaires.
Vie méd. 47 : 1403-1416 (1966)

316 - VAGUE J., BOYER J., NICOLINO J., LATRABE J., PICARD D., LUCIANI J.M., FOUILLOUX C., LIEUTAUD R., et CAVALERI F.-
Hyperplasie surrénale congénitale par défaut de la 21-hydroxylation. Etude de trois cas à l'âge adulte, dont deux familiaux.
Ann. Endocrin. 28 : 149-176 (1967)

317 - VAGUE Ph.-
L'insulinémie dans le diabète et les obésités.
Thèse, Marseille 1966

318 - VAGUE Ph., PIERRON H., Mme ROUVIER-LEROY C., JAQUET Ph. et VAGUE J.-
L'insulinémie au cours d'une charge orale en glucose chez 44 enfants obèses.
Communication à la Société française d'Endocrinologie, Paris, Janvier 1969 (sous presse)

319 - VESTERGAARD P.-
Urinary excretion of individual 17-ketosteroids in children.
Acta endocrin. 49 : 436-442 (1965)

320 - VEYRAT R. et BERNHEIM Ph.-
Hémochromatose post-transfusionnelle dans un cas d'anémie hypochrome et macrocytaire par carence en vitamine B6.
Med. Hyg. 17 : 23 (1959)

321 - DE VISSCHER M., VAN DEN SCHRIECK H.G. et BECKERS C.-
Foie et glande thyroïde.
Foie et glandes endocrines, pp.197-222 (L'Expansion scientifique. Paris 1967)

322 - VISSER H.K.A.-
The adrenal cortex in childhood. Part. 1 : Physiological aspects.
Arch. Dis. Childh. 41 : 2-16 (1966)

323 - VOLLENWEIDER J.C.-
Contribution à l'étude de la croissance chez les enfants atteints d'anémie de Cooley traitée.
Thèse, Marseille 1966

324 - VOVAN L., PIERRON H. et ORSINI A.-
Microdosage de la glycémie par la technique à la glucose-oxydase. Valeur et intérêt en biologie infantile.
Marseille méd. 104 : 731-736 (1967)

325 - VUYLSTEKE J., VERLOOP M.C., and DROGENDISK A.C.-
Favorable effect of pyridoxine and ascorbic acid in patients with refractory anemia and hemochromatosis.
Acta med. scand. 169 : 113-123 (1961)

326 - WALLERSTEIN R.O. and ROBBINS S.L.-
Hemochromatosis after prolonged oral irontherapy in a patient with chronic hemolytic anemia.
Amer. J. Med. 14 : 256-260 (1953)

327 - WARTER J., WEILL J.P. et HORRENBERGER D.-
Hémochromatose familiale, cancer surrénalien, kyste de la poche de Rathke.
Strasbourg méd. 8 : 404-413 (1957)

328 - WARTER J., WEILL J.P. et Mme WEILL-BOUSSON.-
Les manifestations endocriniennes des hémochromatoses.
XXXIV° Congr. franç. Méd. Lyon 1963;pp.253-282.(Masson. Paris)

329 - WEBER G.-
Contatti e divergenze di anatomia patologica e di patogenesi trà emocromatosi idiopatica e emosiderosi trasfusionale.
Arch. de Vecchi, 20 : 403-495 (1954)

330 - WEILL J.P.-
Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire.
Thèse, Strasbourg 1954

331 - WHIPPLE G.H. and BRADFORD W.L.-
Mediterranean disease. Thalassemia (Erythroblastic anemia of Cooley). Associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis.
J. Pediat. 9 : 279-311 (1936)

332 - WILKINS L.-
Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines de l'enfance et de l'adolescence.
(Trad. de l'anglais par J. BELAISCH et A. COHEN).
(Maloine. Paris 1959)

333 - WILLIAMS R.S.-
Increased thyroid function in hemochromatosis.
Brit. Med. J. i : 1078-1080 (1959)

334 - WITZLEBEN C.L. and WYATT J.P.-
The effect of long survival on the pathology of Thalassemia major.
J. Path. Bact. 82 : 1-12 (1961)

335 - WOLMAN I.J.-
Probleme of Cooley's anemia.
New York, October 7, 1964. Panel discussion.
Ann. N.Y. Acad.Sci. 119 : 834-835 (1964)

336 - WYATT J.P. and GOLDENBERG H.-
Hemosiderosis in refractory anemia.
Arch. int. Med. 83 : 67-76 (1949).

337 - WYATT J.P.-
Patterns of pathological iron storage. I. The nature and significance of transfusional siderosis and its relationship to idiopathic hemochromatosis, and allied conditions.
Arch. Path. 61 : 42-55 (1956a)

338 - II. Exogenic hemochromatosis in chronic anemia due to prolonged oral iron medication.
Arch. Path. 61 :56-61 (1956 b)

339 - YATES J.C. and THALEIMER R.V.-
Treatment of pernicious anemia : a patient who received one hundred and thirteen transfusions.
J.A.M.A. 87 : 2156-2158 (1926)

340 - ZELTMACHER K and BEVANS M.-
Aplastic anemia and its association with hemochromatosis.
Arch. int. Med. 75 : 395-403 (1945)

341 - ZIINO L.-
Curve da carico orale di glucosio in sogetti affetti da Talassemia major prima e doppo splenectomia.
Atti delle giornate di studio sulla microcitemia. Palermo 1963 ; pp. 347-351. (Istituto italiano di medicina sociale. Roma)

342 - ZUNIN C. e DE TONI E.-
Comportamento dell'età scheletrica nella malattia di Cooley e nell'ittero emolitico costituzionale.
Minerva. Pediat. 7 : 1718-1721 (1955)

TABLE DES MATIERES

page :

INTRODUCTION 19

PREMIERE PARTIE : .....

OBSERVATIONS ET TECHNIQUES UTILISEES.

Chapitre I Observations 25
Chapitre II Techniques utilisées 47

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE DES GLANDES ENDOCRINES AU COURS DES SIDEROSES TRANSFUSIONNELLES.

Introduction 69

Chapitre I - Croissance et développement sexuel ... 71
Chapitre II - La Thyroïde 99
Chapitre III - La cortico-surrénale 107
Chapitre IV - L'anté-hypophyse 117
Chapitre V - Métabolisme phospho-calcique 121
Chapitre VI - Le métabolisme glucidique et le pancréas 133

TROISIEME PARTIE :

MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES AU COURS DES AUTRES SYNDROMES DE SURCHARGE FERRIQUE

Introduction 153

Chapitre I - Les hémosidéroses et hémochromatoses secondaires 156
Chapitre II - Le syndrome endocrinien des hémochromatoses primitives 171

QUATRIEME PARTIE : page :

ETUDE SYNTHETIQUE

Introduction 189

Chapitre I - Sidérose transfusionnelle et troubles endocriniens - Responsabilité du fer 191

Chapitre II - Le syndrome endocrinien des surcharges ferriques 197

Chapitre III - Possibilités thérapeutiques 207

CONCLUSIONS 211

BIBLIOGRAPHIE 215

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

CENTRE RÉGIONAL DE DOCUMENTATION PÉDAGOGIQUE
SERVICES TECHNIQUES DE PRODUCTION
55, Rue Sylvabelle – MARSEILLE (6me)